INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA HUMANA

Rubén Lisker
Alejandro Zentella Dehesa
Patricia Grether González

3ª edición

Facultad de Medicina

Manual Moderno®

Introducción a la genética humana

Tercera edición

EL LIBRO MUERE CUANDO LO FOTOCOPIA

AMIGO LECTOR:

La obra que usted tiene en sus manos posee un gran valor.
En ella, su autor ha vertido conocimientos, experiencia y mucho trabajo. El editor ha procurado una presentación digna de su contenido y está poniendo todo su empeño y recursos para que sea ampliamente difundida, a través de su red de comercialización.

Al fotocopiar este libro, el autor y el editor dejan de percibir lo que corresponde a la inversión que ha realizado y se desalienta la creación de nuevas obras. Rechace cualquier ejemplar "pirata" o fotocopia ilegal de este libro, pues de lo contrario estará contribuyendo al lucro de quienes se aprovechan ilegítimamente del esfuerzo del autor y del editor.

La reproducción no autorizada de obras protegidas por el derecho de autor no sólo es un delito, sino que atenta contra la creatividad y la difusión de la cultura.

Para mayor información comuníquese con nosotros:

Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
México, D.F.

Editorial El Manual Moderno (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05
Bogotá, D.C.

Tercera edición

Introducción a la genética humana

Rubén Lisker
Director de Investigación Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Profesor Emérito, Facultad de Medicina UNAM, Miembro de la Academia Nacional de Medicina

Patricia Grether González
Jefa del Departamento de Genómica Humana, Instituto Nacional de Perinatología, Profesora de postgrado, Facultad de Medicina, UNAM

Alejandro Zentella Dehesa
Investigador Titular, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Investigador en Ciencias Médicas, Unidad de Bioquímica, Insituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Editor responsable:
Dr. Carlos Mendoza Murillo
Editorial El Manual Moderno

Facultad de Medicina

Manual Moderno®

Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, C.P. 06100, México, D.F.

Editorial El Manual Moderno, (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC

**Nos interesa su opinión,
comuníquese con nosotros:**

Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
Av. Sonora núm. 206,
Col. Hipódromo,
Deleg. Cuauhtémoc,
06100 México, D.F.

(52-55)52-65-11-00

info@manualmoderno.com
quejas@manualmoderno.com

Introducción a la genética humana, 3ª ed.
D.R. © 2013 Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
ISBN: 978-607-02-4224-3
ISBN: 978-607-02-5621-9 (Versión electrónica)
Torre de Rectoria, 9° piso
Ciudad Universitaria
Coyoacán
C.P. 04510, México, D.F.
Fecha de edición: 31 de mayo de 2013

En coedición con:
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
ISBN: 978-607-448-331-4
ISBN: 978-607-448-439-7 (Versión electrónica)

Miembro de la Cámara Nacional
de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etcétera— sin permiso previo por escrito del titular de los derechos patrimoniales.

Esta obra fue aprobada por el Comité Editorial de la Facultad de Medicina, UNAM. Su contenido es un auxiliar para la enseñanza y es responsabilidad de sus autores.

IMPRESO Y HECHO EN MÉXICO/PRINTED IN MEXICO

Lisker, Rubén
Introducción a la genética humana / Rubén Lisker, Patricia Grether González, Alejandro Zentella Dehesa. — 3ª edición. -- México : UNAM, Facultad de Medicina : Editorial El Manual Moderno, 2013.
xviii, 270 páginas : ilustraciones ; 23 cm.

Incluye índice
ISBN 978-607-02-4224-3 (UNAM)
ISBN 978-607-02-5621-9 (versión electrónica, UNAM)
ISBN 978-607-448-331-4 (MM)
ISBN 978-607-448-439-7 (versión electrónica, MM)

1. Genética humana. 2. Herencia humana. I. Grether González, Patricia. II. Zentella Dehesa, Alejandro. III. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. IV. título.

599.935scdd21 Biblioteca Nacional de México

IMPORTANTE

Los autores y editores de esta obra se han basado en fuentes confiables, en un esfuerzo por proporcionar información completa y en concordancia con los estándares aceptados a la fecha de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de errores humanos o cambios en las ciencias médicas, no garantizan que el contenido sea exacto o completo en todos los aspectos y no se hacen responsables de errores, omisiones o resultados obtenidos por el uso de la información proporcionada en esta publicación. Se invita a los lectores a corroborar con otras fuentes de divulgación científica la información aquí presentada.

Para mayor información sobre:
• Catálogo de producto
• Novedades
• Distribuciones y más
www.manualmoderno.com

Director editorial y producción:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora asociada:
Lic. Vanessa Berenice Torres Rodríguez

Diseño de portada:
DP. Cynthia Karina Oropeza Heredia

Agradecimientos

Agradecemos a las autoridades del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), al Instituto Nacional de Perinatología, así como al Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México el apoyo brindado, permitiéndonos usar una parte de nuestro tiempo a escribir el presente libro.

Algunas de la figuras fueron realizadas por nosotros, como las que conforman los capítulos dos, tres y nueve; otras las elaboró el Sr. Jorge Velázquez Hernández del Departamento de Educación para la Salud del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, como las de los capítulos cuatro, cinco, seis, ocho y diez. Otras forman parte de la colección personal de la Dra. Grether (capítulos siete y diez).

A la Sra. Margarita Romero Gómez de la Dirección de Investigación del INCMNSZ por su valioso trabajo en la preparación del manuscrito que hubo que enviar a la Editorial El Manual Moderno para publicar esta obra, y a la Sra. Araceli García Ortega, y la QFB Carmita Pérez Guitar de la Unidad de Bioquímica del INCMNSZ por su apoyo en la transcripción de los capítulos dos, tres y diez.

Contenido

Prólogo a la primera edición ..... **XI**

Prólogo a la segunda edición ..... **XIII**

Prólogo a la tercera edición ..... **XV**

Prefacio ..... **XVII**

Capítulo 1. Historia y desarrollo cronológico de la genética humana **1**

Griegos 2

Capítulo 2. Conceptos básicos de genética **11**

Terminología 11
El ciclo celular 14
Mitosis 18
Meiosis 22
Genética de poblaciones 39
Herencia y ambiente 42

Capitulo 3. Estructura, función y análisis del material genético .. **45**

Componentes estructurales de la cromatina 45
Dogma central de la biología molecular 46
Componentes estructurales del DNA 47
Epigenética 53
Metilación del DNA e impronta génica 57
Estructura y función de un gen 61
Replicación del material genético 68
Transcripción y procesamiento del RNAm 69
Regulación de la actividad genética 72
Mutación 73
Genoma humano 74
Polimorfismos de un solo nucleótido: SNPS 76
Mapa genético 78
Técnicas de biología molecular 81
DNA mitocondrial 88

Capitulo 4. Herencia mendeliana simple o monogénica 93

Experimentos de Mendel 93
Herencia mendeliana simple 96
Aportaciones de la biología molecular 110
Herencia mitocondrial 112

Capitulo 5. Herencia multifactorial o poligénica 117

Introducción 117
Concepto de umbral 118
Efecto del medio ambiente 121
Malformaciones congénitas 125

Capítulo 6. Gemelos 131

Biología 131
Diagnóstico de la cigosidad 132
Frecuencia 134
Factores que influyen en la frecuencia de embarazo gemelar 136
Principios en los que se basa el método para su estudio 137

Capítulo 7. Cromosomas 141

Cariotipo en el ser humano 142
Mecanismos de las anormalidades cromosómicas 151
Cromosopatías 163

Capítulo 8. Diferenciación sexual 179

Criterios de sexo 179
Diferenciación sexual normal 180

Capítulo 9. Genética y cáncer 189

Introducción 189
Características del cáncer 189
Carcinogénesis 193
Iniciación, promoción y progresión 199
Angiogénesis tumoral 201
Oncogenes 202
Aspectos clínicos 207
Cáncer y herencia autosómica dominante 208
Corolario 210

Capítulo 10. Prevención y tratamiento de las enfermedades hereditarias 211

Asesoramiento genético 211
Diagnóstico prenatal 217
Problemas legales 228
Problemas éticos 228
Confidencialidad 229
Medicina predictiva 230
Diagnóstico premarital 230
Detección al nacimiento de enfermedades hereditarias 232
Tratamiento 232

Capítulo 11. Genética y sociedad 241

Evolución 241
Concepto de raza 248
Composición genética de la población mexicana 251
Sociobiología 252
Eugenesia 255
Eufenesia 258

Glosario 261

Referencias 273

Índice 277

Prólogo a la primera edición

En 1982 publicamos un libro de divulgación llamado "La Genética y Usted" y en el prólogo decíamos que en los últimos 30 años habían ocurrido avances extraordinarios en el campo de la genética y que era necesario dar a conocer porque la utilización de varios de sus principios podía repercutir en la vida cotidiana del hombre. Los avances desde entonces a la fecha son todavía más espectaculares y seguramente tendrán gran repercusión en la práctica de la medicina. Si hubiera que escoger sólo un factor como la principal causa de los progresos más recientes, habría que señalar sin duda al proyecto internacional sobre el genoma humano. Este proyecto comenzó en 1987 y pretende que para 1995 se haya averiguado la ubicación precisa, en los cromosomas, de los 50 000 a 100 000 genes que se supone tiene nuestra especie, dándole prioridad a los genes que producen enfermedades. Como indicador de la magnitud de ese objetivo baste mencionar que el primer gen que se asignó a un cromosoma fue el de la ceguera al color en el cromosoma X a principios del presente siglo, y que fue hasta 60 años después que se ubicó, en el cromosoma I, el gen que codifica para el grupo sanguíneo. Duffy.

La velocidad vertiginosa con que ocurren los hechos relacionados con la genética humana, y la repercusión que tienen en el conocimiento biológico del hombre, hacen preciso informar sobre ellos continuamente y ello nos ha motivado para escribir este nuevo libro. Los temas no se tratan con la amplitud y profundidad que se requeriría si la obra fuera dirigida a aquellos que son o serán especialistas en genética humana, más bien se ha pretendido, y se ha tenido buen cuidado de ello, que sea útil para los estudiantes de los primeros años de la carrera de medicina y otras afines. Hemos procurado usar un lenguaje claro y preciso, aun sacrificando —si acaso—, la precisión científica a la comprensión del texto. Es, como el nombre lo indica, una introducción a los conocimientos básicos de la genética humana y a la tecnología moderna. Al final se incluye un amplio glosario para facilitar la lectura.

El libro contiene 12 capítulos. En ellos se revisan los aspectos históricos y principios generales, así como las nuevas técnicas, en particular las de la biología molecular y su aplicación. Se examinan las formas tradicionales en que se heredan las diferentes características y algunas nuevas como las de la herencia mitocondrial de algunas enfermedades. También se analiza la impronta genómica que es importante porque rompe con algunos de los conceptos mendelianos tradicionalmente aceptados. Se habla del desarrollo sexual normal y patológico así como de la relación que hay entre la genética y el cáncer, lo que refleja que los trastornos genéticos se transmiten de célula a célula y no sólo de padres a hijos. En el capítulo sobre prevención y tratamiento de las enfermedades hereditarias se incluye información reciente sobre la posibilidad de curar mediante la introducción de genes normales al organismo enfermo. El último capítulo hace referencia a las relaciones entre la genética y la sociedad, cuando los problemas dejan de ser simplemente médicos o biológicos y se convierten, a veces, en asuntos legales y éticos, como los que se refieren a la evolución, el concepto de raza, la sociobiología y la eugenesia.

Prólogo a la segunda edición

Los estudiosos de la historia de la medicina están de acuerdo con que desde sus principios, que seguramente coinciden con los de nuestra especie, tanto el contenido conceptual como la práctica de la profesión, y especialmente su eficiencia diagnóstica y terapéutica cambiaron relativamente poco a lo largo del tiempo, hace unos 500 años. Los curanderos prehistóricos, médicos hipocráticos, sacerdotes bizantinos, comentaristas árabes de Galeno y los doctores medievales, durante más de 3 000 años, tuvieron más semejanzas que diferencias en sus ideas sobre las causas y la naturaleza de las enfermedades; sus métodos de diagnóstico y sus tratamientos eran muy similares, y como regla sus resultados dependían más de la resistencia de sus pacientes a las medidas terapéuticas que les aplicaban (sangría, purga y dieta) que a su imaginaria acción benéfica.

Esta situación empezó a cambiar en 1543, con la publicación del libro de anatomía titulado *De humani corpori fabrica*, del joven médico belga (tenía 28 años de edad) Andreas Vesalio, profesor de anatomía y cirugía de la Universidad de Padua. Este volumen no sólo es una obra de arte (incluye 77 láminas anatómicas realizadas en el taller del Tiziano), sino que está escrito sobre la base de observaciones personales, en vez de reiterar una vez más lo que decía Galeno, como se venía haciendo durante 14 siglos. Vesalio fue uno de los primeros médicos que se rebelaron en contra de la autoridad de Galeno como el último árbitro de la verdad, y en su lugar colocaron a la naturaleza, observada directamente por los interesados en conocerla. El libro de Vesalio representa el nacimiento de una nueva medicina, **La medicina científica**, radicalmente distinta de todas las otras medicinas que prevalecieron hasta ese momento y que no han desaparecido. A partir de 1543, la nueva medicina científica ha crecido en forma casi exponencial, de modo que a principios del siglo XXI y del tercer milenio no sólo es la más importante en el mundo civilizado sino la única que ha logrado distinguirse de todas las otra medicinas por sus mejores resultados.

Aunque la medicina científica se inició en 1543, al principio su progreso fue relativamente lento (cuesta mucho tiempo y es muy difícil desprenderse de la ignorancia) y su desarrollo acelerado en mucho más reciente. Hace apenas menos de 200 años Laennec inició la revolución tecnológica con su invento del estetoscopio, hace menos de 150 años se promulgaron la teoría infecciosa de la enfermedad y las leyes de Mendel, y se introdujeron la asepsia y la anestesia, hace menos de 100 años se empezaron a usar los rayos X; la insulina (la primera hormona) se aplicó clínicamente con éxito en 1923, y la penicilina (el primer antibiótico) en 1943. En la segunda mitad del siglo XX la transformación de la medicina científica no sólo ha sido vertiginosa, sino que ha incorporado un cambio cualitativo que quizá sea visto por los historiadores del futuro como un verdadero salto cuántico. Este cambio se inició en 1953 con la determinación de la estructura molecular del ADN, y ha progresado hasta el 2000 con la completa del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* y de otra bacterias, de *Drosophila melanogaster* y de otros microorganismos multicelulares, y de un par de cromosomas humanos, así como los primeros intentos de terapia génica de ciertas enfermedades hereditarias.

Naturalmente, como muy bien los describen en este libro los doctores Rubén Lisker y Salvador Armendares, la genética es mucho más que el estudio y la manipulación del ADN. Se trata de una ciencia que estudia la herencia biológica en todos sus niveles de expresión, tanto normales como patológicos, desde el molecular hasta el social, incluso el desarrollo embrionario y la diferenciación sexual, los cromosomas, las enfermedades hereditarias, el cáncer y la influencia del genoma en la inteligencia, en el comportamiento individual y social, y en la evolución de las especies. Todos estos temas forman parte de los 12 capítulos de este libro, escrito en lenguaje sencillo y claro porque se trata de un texto introductorio a la materia, no dirigido a expertos sino a estudiantes de medicina y ciencias afines, así como al público en general.

Ruy Pérez Tamayo
Profesor emérito de la Facultad
de Medicina de la UNAM

Prólogo a la tercera edición

Constituye un señalado privilegio escribir estas líneas para celebrar la aparición de la tercera edición de *Introducción a la Genética Humana*, cuyas ediciones previas se debieron a la afortunada y fructífera colaboración de dos respetados y apreciados maestros de muchas generaciones de genetistas, los doctores Rubén Lisker y Salvador Armendares.

Sin embargo, el destino cobra su rígida cuota ineluctable y al lamentar la desaparición del Dr. Armendares, con los ciclos de vida que se renuevan, como lo recuerda la profunda metáfora de Octavio Paz: "Enterrar a los muertos y olvidarlos como la tierra los olvida, en frutos", en la nueva edición de la obra se han necesitado dos jóvenes y notables colegas para suplir al ilustre maestro desaparecido.

Esta novedosa conjunción implica amalgamar la experiencia académica y científica con la renovada y fresca visión de una generación más próxima a los nuevos desarrollos, situación que fácilmente se aprecia y disfruta en las páginas de esta nueva edición.

Este libro aparece justamente en los días en que se celebra el 60 aniversario de la publicación de la icónica estructura del DNA, hecho que desencadenó una revolución en la biomedicina moderna y que ha desembocado en el desarrollo de la genómica, la proteómica, el transcriptoma y en un mejor entendimiento de las complejas interrelaciones del componente genético con el medio ambiente.

En 11 capítulos, el texto abarca desde una visión histórica del desarrollo de la genética humana, la estructura y el funcionamiento del material genético, las bases cromosómicas de la herencia, los padecimientos mendelianos, el componente poligénico o multifactorial, los mecanismos de la diferenciación sexual y el estudio de los gemelos, hasta los mecanismos genéticos involucrados en la aparición del cáncer, la prevención y el tratamiento de los padecimientos hereditarios, y la creciente repercusión que todos estos revolucionarios desarrollos tienen en la sociedad. El texto se acompaña de numerosas figuras y esquemas explicativos, e incluye varios cuadros didácticos además de un completo glosario.

Por su contenido, actualidad, sencillez y accesibilidad esta obra superará con creces el notable éxito que tuvieron las dos ediciones anteriores y será de gran utilidad para los estudiantes y profesionistas de la medicina y de las carreras afines.

Merece especial mención el continuado esfuerzo de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México por publicar obras de excelencia académica y científica, así como el esmero de la Editorial El Manual Moderno para ofrecer un texto de gran calidad e impecable presentación.

La huella de los dos distinguidos maestros Lisker y Armendares ha sido indeleble en la Genética Latinoamericana. Para beneficio de sus ávidos lectores deseo fervientemente que los tres autores de la presente obra sigan acrecentando en el futuro este rico legado con nuevas ediciones.

Fabio Salamanca Gómez
Titular de la Coordinación
de Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS

Prefacio

Los autores de la primera y segunda edición de esta obra, fuimos los Drs. Salvador Armendares y un servidor. Ya han pasado 18 años desde que apareció la primera y 11 de la segunda, por lo que parecía necesario actualizarla una vez más, en vista de los avances considerables del conocimiento en esta área. Para ello y dado el fallecimiento de Salvador en enero de 2010, me pareció necesario invitar a colaborar a dos distinguidos colegas. La Dra. Patricia Grether González, ex alumna mía, conocedora de los aspectos clínicos de la genética y el Dr. Alejandro Zentella Dehesa, investigador básico en el campo de la biología molecular a quien conozco hace relativamente pocos años pero quien parece tener la capacidad de expresar temas complejos de una manera sencilla, característica necesaria para ser coautor de este libro.

Antes de comenzar el trabajo, discutimos la obra y llegamos a algunos acuerdos esenciales. Los tres seríamos autores de todo el libro, lo que significa que aunque cada uno fuera responsable primario de diferentes capítulos, todos aportaríamos en todas y cada una de las secciones. Consideramos crucial mantener el lenguaje sencillo de las ediciones previas, lo que nos permitía tomar algunas libertades en cuanto a la profundidad de los datos, pero de ninguna manera sería aceptable el "mentir" con fines de facilitar el entendimiento. Se decidió Tomar en cuenta de que se trata de un libro introductorio al tema, por lo que no es necesario agotarlo en este nivel, por lo que consideramos suficiente dar una visión real y actualizada de cada asunto discutido.

Patricia y yo hemos escrito juntos algunos artículos y aún cuando podemos tener puntos de vista diferentes de determinadas situaciones, logramos trabajar de manera armoniosa, y al final terminar, con un producto con el que ambos estamos cómodos. Ninguno tiene experiencia de que tal trabajaremos con Alejandro, pero por lo que hemos visto hasta ahora, lo probable es que los tres quedemos altamente satisfechos de este experimento. Han pasado varios meses desde que escribí la frase anterior y retomando este escrito, puedo ratificar que tanto Pati como yo, estamos muy conformes con la manera en que nos hemos podido conjuntar para llevar a feliz término esta obra.

Se suprimió el capítulo 4 de la edición anterior llamado "La nueva genética", porque ya no es nueva y se modificaron de manera sustancial los capítulos 2 y 3, para incluir todo lo que antes se trataba en el capítulo eliminado, siendo el responsable principal de esta sección Alejandro, quién además fue líder del hoy capítulo 9 denominado "Genética y cáncer" asunto sobre el que ha trabajado con ahínco los últimos años. Patricia Grether se encargo de los capítulos 4, 7 y 10, denominados "Herencia mendeliana simple o monogénica", "Los cromosomas" y "Prevención y tratamiento de las enfermedades hereditarias", respectivamente. Un servidor fue el encargado de trabajar el resto de los capítulos, o sea, el 1, 5, 6, 8 y 11, denominados respectivamente: "Historia y desarrollo cronológico de la genética humana", "Herencia multifactorial o poligénica", "Gemelos", "Diferenciación sexual" y "Genética y Sociedad", aclarando que el de gemelos sufrió pocas modificaciones. Por último, debo repetir, que los tres autores participamos en grado variable en la elaboración de todos y cada uno de los capítulos y nos sentimos responsables de sus contenidos.

Salvador y yo fuimos los padres de esta obra, el ya se fue y ambos heredamos el futuro de la misma a dos excelentes personas, que espero tengan la posibilidad de continuar con ella con el mismo o incluso mayor éxito del que ha disfrutado hasta la actualidad.

Muchas gracias y buena suerte.
Rubén Lisker
Director de Investigación,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán.

CAPÍTULO 1

Historia y desarrollo cronológico de la genética humana

La ciencia que estudia la herencia biológica se llama genética, término que deriva de la raíz griega *gen*, que significa "llegar a ser".

La genética humana examina todas aquellas características que el hombre hereda tanto físicas como mentales, normales y anormales. En su más amplio sentido, se ocupa de todas las propiedades comunes a los seres humanos, que lo distinguen de los otros seres vivos, así como de las que caracterizan sólo a ciertos grupos de hombres, a algunas familias o a determinados individuos. Dicho en otras palabras, la genética humana analiza de forma científica las similitudes y diferencias entres los seres que constituyen la especie humana, sus causas y la manera en que se transmiten de generación en generación.

A primera vista y por muchas razones, parecería que el hombre no es un ser adecuado para el estudio de la genética. El investigador de la genética de las plantas, de los animales y de los microorganismos utiliza como recurso fundamental para llevar a cabo sus pesquisas las cruzas experimentales entre organismos genotípicamente bien definidos. En cambio, las parejas entre los seres humanos se forman, en la mayor parte de los casos, sin ningún plan experimental preconcebido. Los resultados y las conclusiones a que se llega en la investigación genética en otros organismos se basan por lo general en la observación de varias generaciones; pero en la especie humana, el tiempo que transcurre entre una generación y otra es muy largo. Muchas de las características hereditarias se analizan investigando un gran número de descendientes en cada generación y en el hombre, aun en las familias consideradas numerosas, la progenie es escasa, lo que dificulta el análisis estadístico apropiado.

A pesar de todo, la genética humana se ha desarrollado de manera sobresaliente porque ha salvado esos inconvenientes y obstáculos por una razón fundamental: el hombre es el único animal interesado en su origen y evolución, y por consiguiente en el conocimiento de su propia herencia biológica.

GRIEGOS

Aun cuando son muy antiguas las ideas para explicar las diferencias entre los individuos, así como las similitudes intrafamiliares de algunas características normales y patológicas, entre los primeros escritos que se conocen sobre la herencia se encuentran los de Hipócrates (400 años a. de C.). Éste creía que el material reproductivo (semen) se formaba en todas las partes del cuerpo y que las características se transmitían de manera directa. Esta teoría, llamada "Pangénesis", aceptaba que tanto las partes sanas como las enfermas del cuerpo contribuían a la formación del semen y, por tanto, no tenían empacho en aceptar que las mutilaciones, como el amoldamiento de la cabeza acostumbrado en ciertas poblaciones, podían, en el transcurso de una o dos generaciones, volverse hereditarias.

Aristóteles (350 años a. de C.) cuestionó algunos de los puntos de vista de Hipócrates, en particular lo referente a la herencia de ciertos rasgos, como la voz, las uñas, el pelo y la manera de moverse. Éstos, según Aristóteles, no podían ser parte del material reproductivo precisamente por su "inmaterialidad" algunos y otros por concernir a tejidos muertos. Para apoyar esa crítica, Aristóteles se basaba en la observación de que otras características, como el color gris de las barbas y de los cabellos, de forma habitual no se han manifestado todavía a la edad en que los individuos suelen reproducirse. Argüía que el material reproductivo no derivaba de todas las partes del cuerpo, sino que se formaba de sustancias nutrientes, las que en su camino a diferentes lugares del organismo se desviaban hacia el sendero reproductivo. Creía además que la contribución del padre y de la madre a la progenie no era igual, ya que ella proporcionaba la materia prima y él "algo" que definía la forma que tendría el embrión.

ANTES DE DARWIN, MENDEL Y GALTON

Ideas

Por cientos de años no hubo ningún aporte significativo en esta área y no fue sino hasta el siglo XVII cuando Marcello Malpighi propuso la hipótesis del homúnculo o "preformación", que dice que todo el organismo se encuentra por completo preformado en el óvulo y que sólo crece. Aun después del descubrimiento del espermatozoide en 1677, se

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

mantuvo la hipótesis de la preformación, pero con la variante de que algunos creían que el individuo se encontraba preformado en el semen y que sólo era "criado" por la madre.

De manera curiosa, en la literatura médica del siglo XVIII y principios del XIX, hay consignados algunos hechos que demuestran que a veces la pura observación es suficiente para interpretar de forma correcta la herencia de algunas enfermedades. Pierre Louis Maupertuis, por ejemplo, describió en 1752 una familia con polidactilia en cuatro generaciones y consignó que la anormalidad era transmitida tanto por el padre como por la madre. Lo más extraordinario, para el tiempo en que fue escrito, se encuentra en el libro de Joseph Adams, publicado en 1814, con el título *A treatise on the supposed heriditary properties of diseases*, en el que destacan las siguientes consideraciones:

1. La diferencia que hay entre los trastornos congénitos "familiares" y los "hereditarios" (hoy se llamarían recesivos y dominantes, respectivamente).
2. En las enfermedades familiares, los progenitores son con frecuencia parientes cercanos (típico de la herencia recesiva).
3. Las enfermedades hereditarias pueden no estar presentes desde el nacimiento y manifestarse después de diferentes edades.
4. Puede haber cierta predisposición a una enfermedad, pero manifestarse sólo bajo la influencia de determinados factores ambientales.
5. La correlación intrafamiliar, en cuanto a la edad en que se manifiesta la enfermedad, es útil para el asesoramiento genético.
6. Enfermedades clínicamente idénticas pueden tener diferente origen genético (concepto de heterogeneidad genética).
7. La frecuencia elevada de enfermedades familiares (recesivas) en una población aislada puede deberse a la endogamia.
8. En muchos de los pacientes con enfermedades hereditarias, la reproducción se reduce; como consecuencia, estas enfermedades desaparecerían, si no fuera porque vuelven a resurgir de tiempo en tiempo en hijos de padres sanos (concepto de mutación "*de novo*").

Experimentos

Entre los estudios experimentales más interesantes —ya en los siglos XVIII y XIX, anteriores a Gregor Mendel— están los de Theodore Nichols Knigth, en 1799, y los de John Goss, en 1824. Ambos investigadores trabajaron con el guisante comestible *Pisumsatuvum*, la misma planta que usó después con tanto éxito Gregor Mendel.

El objetivo de Knigth era obtener nuevas y mejores variedades de frutas y verduras. Escogió al guisante comestible por varias razones: son plantas que se autofertilizan, tienen un tiempo generacional corto y existen muchas variedades conocidas. Los resultados que obtuvo Knigth fueron muy semejantes a los de Mendel, pero no los registró de manera cuantitativa, por lo que sólo pudo deducir que había una "mayor tendencia" a producirse plantas con ciertas características, como la presencia o no de color. También estableció que las cruzas recíprocas de las plantas dan resultados idénticos. Esto, en rigor, fue descubierto por Joseph Gottlieb Kölreuter en 1763, quien observó que una variedad de plantas altas

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

polinizadas con una variedad enana y viceversa producen plantas iguales en cuanto al vigor para crecer, el tamaño de las semillas y la estación del año en que maduran.

Goss, 25 años después que Knigth, hizo observaciones similares, pero llevó el análisis de los resultados un poco más adelante. El experimento consistió en extirpar los estambres (órgano sexual masculino) de un guisante común de semillas verdes y polinizarlo con una variedad de guisantes de semillas amarillas. Las semillas de la primera generación filial eran amarillas, como las del progenitor masculino. Al siguiente año sembró esas semillas y se sorprendió cuando después de la autopolinización encontró (segunda generación filial) algunas vainas que contenían sólo guisantes verdes, otras con guisantes amarillos y muchas con guisantes tanto verdes como amarillos en la misma vaina. Cuarenta años después, Mendel describió resultados muy semejantes. Pero Goss cometió el mismo error que Knigth, al no cuantificar el número de las dos variantes de guisantes o si lo hizo, no entendió su significado.

CHARLES DARWIN

A pesar de que las ideas de Charles Darwin sobre la herencia eran muy similares a las que propuso Hipócrates 23 siglos antes, su contribución al conocimiento biológico y de manera indirecta a la genética humana es de tal magnitud, que merece destacarse por separado. A reserva de discutirlo con mayor amplitud en la sección correspondiente, puede adelantarse que sus conceptos sobre la evolución de la especies por selección natural cambiaron de manera radical y seguro que para siempre, la idea que el hombre tenía de sí mismo en cuanto al lugar que ocupaba en el mundo de los seres vivos.

MENDEL Y GALTON

Gregorio Mendel presentó los resultados originales de sus experimentos ante la Asociación de Ciencias Naturales de Brün en el año de 1865 y los publicó bajo el título *Experimentos en la hibridación de las plantas*. Se ha dicho y repetido de manera incesante que ese trabajo pasó inadvertido por 35 años y que los resultados de Mendel fueron descubiertos, en forma absolutamente independiente, en 1900, por tres investigadores: Carl Correns, Erich von Tschermak y Hugo de Vries. A partir de ahí se establecen los principios científicos de la genética moderna. El trabajo de Mendel se resume en tres leyes fundamentales, las cuales serán discutidas en el capítulo correspondiente. Mendel formuló el concepto de gen, aunque él le llamó "factor", y desde entonces hasta nuestros días, la biología molecular, el estudio de la genética, es gobernada y dirigida por el análisis del gen. Por último, no está de más decir que Ronald Fisher, estadígrafo de gran reputación e influencia, en apariencia concluyó, tal como lo señala su hija en la biografía de Fisher, que los resultados de todos los experimentos de Mendel fueron modificados por él mismo o con su anuencia

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de manera que estuvieran de acuerdo con lo que esperaba. Su opinión era que la contribución real de Mendel fue presentar un método de estudio de la herencia en plantas, esto es, el análisis de poblaciones —lo que no es poca cosa—, más que resolver un problema biológico fundamental.

Se considera que la genética humana se inicia como ciencia en 1865 con dos paradigmas: la aplicación de los métodos estadísticos a los hechos biológicos, o sea la "biometría" o "biométrica" introducida por Francis Galton, y el paradigma mendeliano recién descrito.

Galton decía: "… tenemos buenas razones para creer que en los humanos todo talento o característica especial depende de una variedad de oscuras condiciones cuyo análisis nunca ha sido intentando seriamente" y concluía "… las observaciones simples y solitarias son falsas y sólo el manejo estadístico de las observaciones es adecuado". Los resultados de las investigaciones de Galton lo llevaron a asegurar que el gran talento y la excelencia eran condicionados de manera importante por la herencia. Llegó a estas conclusiones después de analizar la biografía de personas excepcionales en distintas áreas y cotejó con qué frecuencia parientes cercanos de esas personas fuera de serie también eran notables; se dio cuenta de los sesgos que tienen este tipo de estudios y encontró la forma de minimizarlos.

Con Galton, la investigación en genética humana empezó con metas e intenciones de manera indiscutible eugenésicas y lo llevaron poco a poco a la idea de mejorar la calidad de la especie humana por medio de apareamientos seleccionados de manera consciente (eugenesia positiva). Las consecuencias de ese pensamiento utópico se vivieron de forma dramática en el tiempo de la Alemania nazi. Se tratará esto cuando se exponga la manipulación e ingeniería genética, y el futuro esclarecimiento del genoma humano.

ARCHIBALD GARROD

La aplicación práctica en el hombre de los conocimientos derivados de los experimentos de Mendel cristaliza con la publicación en 1902 de la obra de Archibald Garrod, titulada: *La incidencia de la alcaptonuria: un estudio de la individualidad química*, que constituye el primer ejemplo de lo que todavía hoy se llama errores congénitos del metabolismo. El trabajo de Garrod no fue apreciado, una vez más, por sus contemporáneos. Los biólogos presentaron poca atención a la labor científica de ese médico y se mostraban más interesados, en apariencia, en los aspectos "formales" de la genética, que en los mecanismos de acción de los genes. Es interesante, para percatarse de su trascendencia, traducir casi de forma literal lo que escribió Garrod sobre sus observaciones: "…hasta donde sabemos un individuo es o francamente alcaptonúrico o es normal; es decir, o excreta varios gramos al día de ácido homogentísico o no excreta absolutamente nada de él. La presencia del ácido, ya sea en trazas o en cantidades gradualmente crecientes o decrecientes, nunca ha sido observada". Y prosigue: "…esa peculiaridad es, en la mayor parte de los casos, congénita". Continúa: "…la anormalidad puede manifestarse en dos o más hermanos o hermanas cuyos progenitores son normales y entre cuyos antecesores no hay evidencia de que haya ocurrido". Entonces Garrod menciona las leyes de la herencia de Mendel, una de las cua-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

les ofrece "una explicación razonable de la enfermedad que es compatible con un modo de herencia recesiva". Por último, Garrod resume sus hallazgos en varios postulados de los que sobresalen dos por su trascendencia: a) además de la alcaptonuria pueden existir otras formas similares de cambios metabólicos alternativos, por ejemplo, el albinismo y la cistinuria; b) esas alternativas metabólicas pueden ser extremas y, por tanto, ejemplos conspicuos de un principio con aplicabilidad mucho más amplia. Visto así, la alcaptonuria se convierte en paradigma de los errores congénitos del metabolismo. En efecto, Garrod crea, a partir del paradigma mendeliano, un nuevo campo de estudio dentro de la genética humana: la genética bioquímica.

CROMOSOMAS

A fines del siglo XIX son identificados los cromosomas y se reconocen dos tipos de división celular: mitosis y meiosis. Se establece el paralelismo que hay entre la ley mendeliana de la segregación de los genes y los cromosomas como portadores de la información genética. A partir de ahí nace y se desarrolla la citogenética, ciencia híbrida, formada en su origen por la citología y la genética. De manera posterior, la citogenética se refuerza y alimenta con el advenimiento de la microscopia electrónica, las técnicas de cultivos de tejidos, la microbiología y la bioquímica. El número normal de 46 cromosomas en la especie humana se estableció en 1956 por Joe Hin Tjio y Albert Levan, y la primera alteración cromosómica, la trisomía 21 (síndrome de Down) fue descrita por Jerome Lejeune y colaboradores en 1959.

GRUPOS SANGUÍNEOS

En 1900, Karl Landsteiner descubre los grupos sanguíneos ABO y 11 años después Emil von Dungern y Ludwig Hirschfel deducen que son hereditarios. Felix Bernstein, en 1924, demuestra que los grupos sanguíneos ABO forman parte de un sistema de múltiples alelos en un solo *locus*. Veinticinco o 30 años después, las investigaciones combinadas de Alexander Wiener, Philip Levine y Karl Landsteiner llevan al descubrimiento del factor Rh y de que la enfermedad hemolítica del recién nacido se debe a la incompatibilidad inmunológica de la madre Rh negativa y el feto Rh positivo. De manera posterior se identificaron otros sistemas de grupos sanguíneos. Una de las características generales de los grupos sanguíneos es que suelen mostrar variabilidad étnica en cuanto a su frecuencia.

El médico alemán Wilhelm Weinberg, mejor conocido por su contribución a la genética de población, hizo otras importantes aportaciones a la genética humana. Concibió varios métodos estadísticos muy útiles para el estudio de los gemelos y algunos procedimientos para corregir ciertas distorsiones en los cálculos estadísticos de la herencia recesiva, que son producto de la manera en que se selecciona la muestra a estudiarse. Ronald Fisher, en 1918, resolvió las ásperas controversias entre los "mendelistas" y los seguidores

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de Galton, al aseverar que algunas observaciones biométricas eran explicables por la acción combinada de varios pares de genes.

En los cuatro lustros que transcurrieron de 1910 a 1930 no hubo descubrimientos que pudieran considerarse trascendentes de manera directa para la genética humana. La mayor parte de las aportaciones relacionadas con enlace génico (*linkage*), no disyunción, mutación, "mapeo" de los cromosomas, etc., fueron resultado de los estudios efectuados en moscas.

WATSON Y CRICK

En 1953, James Watson y Francis Crick publican en la revista *Nature* su propuesta sobre la estructura del DNA. Este artículo cambió para siempre el camino a seguir en el campo de la genética, ya que dicha estructura sugirió de inmediato la forma en que el DNA era capaz de realizar sus dos funciones principales: duplicarse de manera casi perfecta durante la división celular y dirigir la síntesis de las proteínas desde el núcleo de las células. El avance en el conocimiento sobre esta materia fue en verdad espectacular y básico para el desarrollo de la genética medica actual.

GENÉTICA MÉDICA MODERNA

A partir de 1950, en diferentes países progresa con rapidez la genética médica, y un poco antes, entre 1940 y 1950, se inicia la investigación epidemiológica de las enfermedades hereditarias en cuanto a la prevalencia, los mecanismos de transmisión, la heterogeneidad y la tasa de mutación.

Después de la Segunda Guerra Mundial, la genética humana avanza de manera vertiginosa, por el perfeccionamiento de las técnicas citológicas y bioquímicas.

Linus Pauling demuestra en 1949 que la "anemia de células falciformes" es una enfermedad molecular, hallazgo clave que abre y amplía la investigación en esa área. Se establece que el código genético es de hecho el mismo para todos los seres vivos y no se modifica incluso en condiciones experimentales *in vitro*. El estudio de las hemoglobinas es muy útil para interpretar los mecanismos y las consecuencias de las mutaciones, y se descubre que éstas, en su mayor parte, son sustituciones de un solo aminoácido, pero que algunas son "deleciones" o "pérdidas" de material genético. Con el empleo de procedimientos bioquímicos se define en 1975 la secuencia nucleotídica de la hemoglobina. Se aprende que muchos de los errores congénitos del metabolismo son consecuencia del cambio en la estructura de una enzima, la cual ha sido modificada por una mutación.

Las investigaciones sobre las variantes de algunas enzimas, como por ejemplo la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ayudan a entender la individualidad bioquímica de los seres humanos y a explicar algunas reacciones particulares a ciertos medicamentos, amplián-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

dose así el campo de la farmacogenética. Se demuestra la heterogeneidad de las enzimas y de las proteínas en el hombre. Se investiga la importancia que pueden tener los polimorfismos genéticos en la composición actual de las poblaciones tanto animales como humanas, y se propone la hipótesis de que algunos polimorfismos son el sustrato genético sobre el que actúan los factores ambientales para que haya diferencia en la susceptibilidad o resistencia a algunas enfermedades.

Muy pronto las técnicas citogenéticas y bioquímicas se combinan y abren un nuevo horizonte: la genética de células somáticas. Se identificaron defectos enzimáticos específicos en células que crecían y se desarrollaban en cultivo de tejidos. Nuevos procedimientos de hibridación entre células humanas y de ratón permiten la asignación de los genes en lugares precisos en los cromosomas.

A fines del decenio de 1960-69, se abre un nuevo espacio en la genética médica: el diagnóstico prenatal.

La frecuencia relativa de las enfermedades de etiología genética aumenta a medida que son controlados los trastornos de causa total o parcialmente ambiental. Este fenómeno no sólo se observa en los países avanzados en materia económica, también se aprecia en los que están en vías de progreso. Cada vez hay más clínicas y hospitales en donde se diagnostican padecimientos de origen genético, y a los enfermos y sus familiares se les proporciona asesoramiento genético, información sobre la historia natural del padecimiento y de las diferentes opciones que existen para cada caso en cuanto a la reproducción. En muchos países, México incluido, se han establecido programas para la detección en los recién nacidos de enfermedades hereditarias de relativa frecuencia.

Hoy día, la investigación básica en genética humana la llevan a cabo una gran variedad de profesionales, como biólogos celulares y moleculares, bioquímicos y otros. La genética humana se identifica a plenitud con la genética médica y no hay parte de aquélla en donde no tenga participación la biología molecular.

Muchas enfermedades llamadas comunes, pero cuya etiología no se conoce por completo, como el accidente cerebral vascular, enfermedad coronaria, trastornos mentales, hipertensión arterial, diabetes, etc., tiene un componente genético y algunos tipos de cáncer se deben a cambios, heredados o adquiridos, en la composición y estructura del material genético de las células.

A pesar del enorme e indiscutible progreso que ha tenido la genética humana en los últimos años, de manera relativa es poco lo que se ha logrado en cuanto al tratamiento directo y efectivo de la mayor parte de los problemas de etiología genética. Las malformaciones congénitas pueden ser corregidas en el quirófano, y algunos errores congénitos del metabolismo pueden ser más o menos controlados con el reemplazo de alguna proteína o enzima, y en ocasiones, con dieta adecuada para reducir la acumulación de metabolitos tóxicos. Sin embargo, la meta más importante sigue siendo la prevención de los problemas determinados por la genética.

Ha sido con el advenimiento, hace unos 10 años, de lo que algunos autores han denominado la "nueva genética", que se vislumbra cada vez con más claridad y cercanía la posibilidad de que estos problemas, hasta ahora sin tratamiento, puedan solucionarse. "Nueva genética" se refiere simplemente al estudio de la herencia a nivel molecular. Los procedimientos y técnicas biomoleculares permiten aislar los genes, precisar de manera fina su estructura y analizar la función de los mismos en un tubo de ensayo. Se han empezado a entender las enfermedades del hombre en términos de la patología molecular, lo que, sin duda, favorece que más o menos pronto se encuentre un tratamiento.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por lo general, cuando se habla de las características genéticas, incluso enfermedades, se describen aquellas que se heredan de los progenitores, pero no se toma en cuenta que las células se dividen de forma continua a lo largo de la vida. La genética molecular considera no sólo la patología que se hereda a través de las células germinales, sino la que se adquiere por los cambios que se producen en el material genético de las células de cualquier tejido en el transcurso de la vida.

Vista así, la genética molecular abarca todos los aspectos de la genética humana e incluye, claro está, los relacionados con la medicina. Se ha abierto la puerta y se está penetrando a un campo excitante de la investigación de la biología humana, que está llevando paso a paso a la comprensión del proceso de envejecimiento y de la evolución del hombre.

FUNCIÓN DE LA GENÉTICA EN LA MEDICINA DEL FUTURO

En febrero del año 2000 se reunió una organización estadounidense a la que se invitó a 19 profesionistas de distintos países para discutir algunos tópicos relacionados con el tema "Genética: promesas y peligros" y, en su caso, concluir con algunas recomendaciones que se transcriben de manera parcial.

La culminación del proyecto del genoma humano antes de lo previsto anuncia un nuevo amanecer en la biología humana. Se establecerá una plataforma sobre la que surgirá de seguro una mejor comprensión de los mecanismos celulares, lo que a su vez permitirá nuevas estrategias para la prevención de las enfermedades comunes, tales como cardiopatías y cáncer. Cambiará la práctica médica como se entiende hoy día **—diagnóstico** y **tratamiento—** por el nuevo paradigma de **predicción** y **prevención**, lo que implicará un notable avance en la capacidad para mejorar la salud del hombre. Se desarrollarán técnicas diversas que permitirán la terapia génica, desarrollar nuevas vacunas y antibióticos, y mejorar las prácticas reproductivas y el uso de células madre embrionarias "totipotenciales" (en inglés, *stemcells*) para diversos trasplantes de órganos y tejidos.

Las perspectivas son enormes, pero también el potencial de dañar. Es indispensable mantener una serie de valores establecidos de la medicina en general y en particular de la genética médica, como: a) no hacer daño; b) respetar la dignidad humana, la autonomía individual y los valores culturales étnicos y religiosos; c) evitar la discriminación, y d) proteger el ambiente. Para lograr este cometido se requiere de una serie de principios aplicables a la práctica clínica y a la investigación en el campo de la genética médica, para salvaguardar cuando menos los siguientes principios éticos: privacidad y confidencialidad para el paciente y la familia, y consentimiento informado de los enfermos y familiares para la aplicación de procedimientos, diagnósticos y tratamientos, considerando los problemas especiales de los niños y de las personas con autonomía disminuida.

La genética se convertirá en la ciencia central relacionada con la salud, por lo que es recomendable incrementar la educación en todos los niveles. Esto incluye a todos los que forman parte de la educación formal, desde primaria hasta el posgrado, a la población en general y a todos los profesionales de la salud.

En el cuadro 1-1 se señalan los sucesos más sobresalientes en la historia de la genética humana.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 1-1. Historia del desarrollo cronológico de la genética humana

1839	Teoría celular	Schlelden, Schwan
1859	Teoría de la evolución	Darwin
1865	Herencia mendeliana	Mendel
	Biométrica	Galton
1877	Identificación de los cromosomas	Flemming
1900	Grupos sanguíneos ABO	Landsteiner
1902	Individualidad bioquímica	Garrod
1903	Los cromosomas portan genes	Sutton, Boveri
1908	Herencia de los grupos ABO	Ottenburg, Epstein
	Genética de poblaciones	Hardy-Weimberg
1911	"Enlace" en la drosophila	Morgan
1911	Asignación de un gen en el hombre	Wilson
1927	Mutagenicidad de los rayos X	Müller
1940	Concepto de polimorfismo	Ford
1944	Identificación del DNA como el material genético	Avery
1949	Cromatina sexual	Barr
1953	Estructura del DNA	Watson, Crick
1956	Secuencia de aminoácidos del Hb "S"	Ingram
1956	Número de los cromosomas humanos	Tjio, Levan
1959	Primera cromosomopatía en el hombre	Lejeune
1960	Sexo prenatal	Riis, Fucks
	Cultivo de cromosomas en sangre	Moorhead
	Cromosoma Philadelphia	Nowell, Hungerford
1961	Tamiz bioquímico en el hombre	Guthrie
1961	Inactivación del cromosoma X	Lyon
1961	Código genético	Niremberg
1964	Ultrasonido prenatal	Donald
1966	Análisis cromosómico prenatal	Breg, Steal
1967	Asignación de un gen autosómico	Weiss, Green
1970	Bandas cromosómicas	Casperson
	Uso de enzimas de restricción	Nathan, Smith
	Síntesis *in vitro* de un gen	Khorana
1972	Tamiz de la α fetoproteína	Brock
1973	Sistema HLA y enfermedades	Terasaki
	El cromosoma Ph (bandas)	Rowley
1977	Clonación del primer gen humano	Shine
	Transcriptasa reversa	Temin, Baltimore
1978	Variación en el tamaño de los fragmentos de restricción (VTFR)	Kan
	Primer diagnóstico por DNA	Kan
1979	Fertilización *in vitro*	Edwards, Steptoe
	Insulina por ingeniería genética	Goedde
1985	"Huellas" de DNA	Jeffreys
	Reacción en cadenas de polimerasa	Mullis
1987	Proyecto Internacional del Genoma Humano	Varios autores
2001	Primer borrador de genoma humano	Varios autores
2003	Fin de la secuenciación del genoma.[1]	Watson-Collins
	Fin de la secuenciación del genoma.[2]	Venter
2011	Primer organismo con genoma sintético	Venter

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 2

Conceptos básicos de genética

TERMINOLOGÍA

Con sólo algunas excepciones, cada una de las células de los miles de millones que constituyen al cuerpo humano está limitada por una membrana celular que la define, y controla la entrada y salida de compuestos. En su interior está el citoplasma, un medio líquido denso, donde se lleva a cabo una gran variedad de procesos bioquímicos; un complejo y cambiante citoesqueleto formado por fibras de actina, microtúbulos y una variedad de filamentos intermedios, que en conjunto sirven como punto de anclaje a una variedad de vesículas de secreción; y vesículas endocíticas, como el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, donde se procesan todas las proteínas de membrana y aquellas que son secretadas. También hay lisosomas, encargados de la degradación de proteínas externas, y organelos dañados y peroxisomas que realizan procesos oxidativos. Las células poseen miles de mitocondrias, responsables de la producción de energía; estos organelos subcelulares merecen una mención especial por ser los únicos organelos en las células humanas que contienen su propio DNA ubicado en la matriz mitocondrial que está rodeado por dos membranas continuas. En el centro del citoplasma, adherido al centro de organización de los microtúbulos y al centrosoma, se encuentra el núcleo celular. Este es el único organelo delimitado por una envoltura nuclear horadada por orificios también denominados poros nucleares que comunican al citoplasma con el nucleoplasma (figura 2-1). En el interior del núcleo se encuentra el DNA genómico.

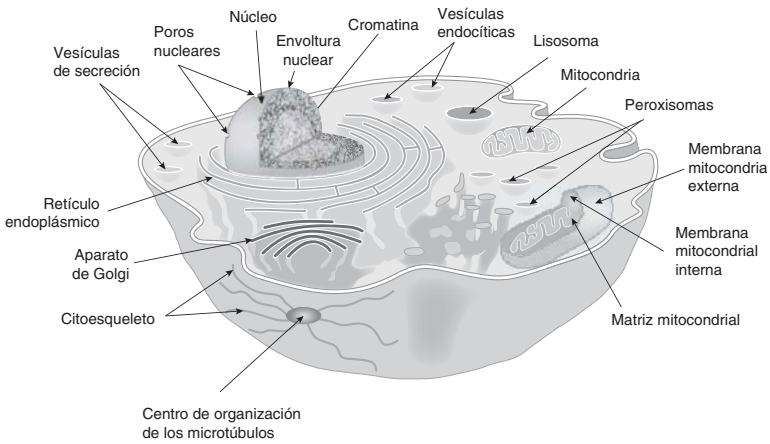


Figura 2-1. Representación esquemática de una célula humana.

En el núcleo, la información se convierte en RNAm (ácidos ribonucleicos mensajeros), que se exportan al citoplasma a través de grandes poros nucleares. En el citoplasma, los ribosomas, complejos de proteína y RNA, son responsables de la síntesis de todas las proteínas celulares, al traducir la información codificada en los RNAm en una secuencia de aminoácidos que, a su vez, conforman proteínas. Una célula humana promedio contiene cerca de 10 000 diferentes tipos de proteínas, y es la composición de esta diversidad de proteínas estructurales, catalíticas y reguladoras, la que determina de forma mayoritaria el fenotipo celular. Por lo anterior, las proteínas son, sin duda, el producto primario de la actividad genética. Para comprender las bases de la herencia es necesario describir algunas generalidades y el significado de ciertos términos que se usan de manera constante.

ALELOS, HOMOCIGOTOS, HETEROCIGOTOS

Como hemos mencionado, la membrana nuclear separa el citoplasma del núcleo plasma donde se encuentran los cromosomas, a lo largo de los cuales se encuentran colocados los cerca de 23 000 genes del genoma humano. El número normal de cromosomas de la especie humana es de 46, que se agrupan en 23 pares, donde siempre un miembro del par es de origen paterno y el otro materno. Cuarenta y cuatro de los 46 cromosomas se conocen como autosomas y dos como cromosomas sexuales o gonosomas. Los cromosomas que forman un par se dice que son homólogos y, en consecuencia, los genes que contienen

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

también son homólogos entre sí y determinan la misma característica, aunque es frecuente que haya pequeñas variaciones en la secuencia de nucleótidos, que corresponden a variantes alélicas del mismo gen. En las mujeres, el par de gonosomas está formado por dos cromosomas iguales entre sí, denominados X; en el varón son desiguales, uno es el cromosoma X y el otro, de menor tamaño, el cromosoma Y.

Los genes pueden definirse, para fines prácticos, como las unidades de transmisión hereditaria, y toda característica genéticamente determinada depende de la acción de al menos un par de genes homólogos o alelos. Cuando ambos alelos son iguales entre sí, se dice que el individuo es homocigoto para ese par de alelos y cuando son diferentes se les llama heterocigoto (figura 2-2). Es interesante notar que dos alelos difieren en menos del 1% y que este pequeño número de diferencias en la secuencia del DNA es responsable de la diversidad entre individuos. Esta situación es diferente para los genes que están en los cromosomas sexuales. Mientras que las parejas de autosomas homólogos presentan la misma estructura y el mismo orden de alelos (cromosomas homomórficos), los cromosomas X y Y difieren de manera significativa en tamaño, estructura y orden de los genes. Estas diferencias en la estructura de los cromosomas se analizan con mayor detalle en el capítulo 9, bajo el tema "Cariotipo normal en el ser humano". Por todas estas diferencias, los cromosomas sexuales se catalogan como heteromórficos. Por lo que se refiere a los genes ubicados en el cromosoma X, en el varón, que tiene un solo cromosoma de este tipo, y por tanto carece de la porción homóloga del otro cromosoma X, no se puede hablar ni de homocigocidad ni de heterocigocidad, por lo que se dice que el varón es hemicigoto para los genes localizados en su único cromosoma X.

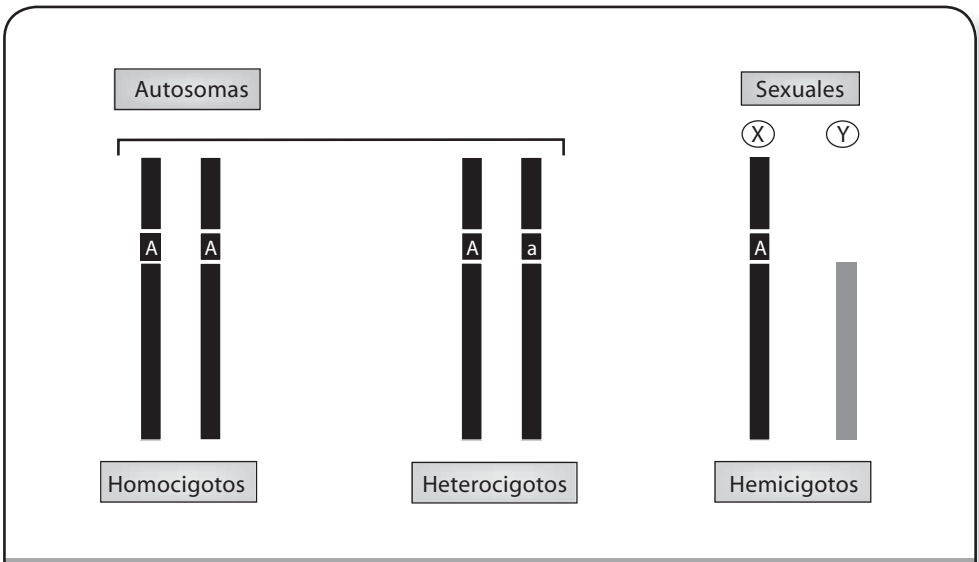


Figura 2-2. Tipo de cigocidad y concepto del estado homocigoto (A/A), heterocigoto (A/a) y hemicigoto (A/0) para un alelo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

EL CICLO CELULAR

El ciclo celular es el proceso que sigue una célula para convertirse en dos, casi siempre idénticas a sí mismas, y que se ha dividido de forma arbitraria en cuatro fases denominadas G1, S, G2 y M, y se reconoce como un ciclo celular somático estándar (segundo esquema de la figura 2-3). Muchas de las células del cuerpo no proliferan o lo hacen con muy baja frecuencia, por tanto se encuentran detenidas en una etapa temprana de la fase G_1, como las células de la mayoría de los epitelios. Otras abandonan el ciclo celular y se detienen en un estado quiescente denominado G_0, como es el caso de neuronas y fibras musculares. Sin embargo, durante el desarrollo embrionario hay una variante del ciclo celular que se caracteriza por una rápida y constante proliferación, responsable del crecimiento del embrión. Este ciclo celular embrionario se caracteriza por carecer de las fases G_1 y G_2 (primer esquema de la figura 2-3). Existen además dos variantes del ciclo celular que sólo ocurren durante la meiosis: la meiosis I, que produce una segregación desbalanceada, y la meiosis II, que carece de fase S (figura 2-3).

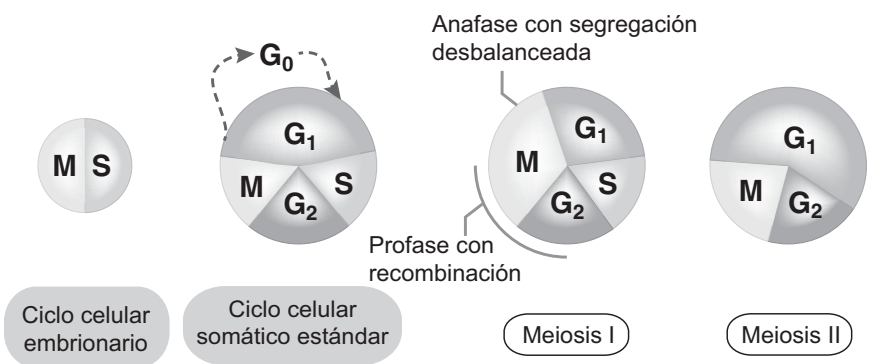


Figura 2-3. Representación esquemática de cuatro diferentes variantes del ciclo celular en humanos. El ciclo celular embrionario con replicación (S) y mitosis (M) alternadas genera la mórula con 16 células sin aumento de biomasa. El ciclo estándar de células humanas somáticas con una duración aproximada de 24 horas presenta las cuatro fases G1, S, G2 y M. En la profase de la meiosis I ocurre la recombinación y durante su mitosis hay una segregación desbalanceada. En la meiosis II no hay replicación del DNA, pero la mitosis produce una segregación balanceada.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 2-1. Principales reguladores del ciclo celular: Cdks: cinasas dependientes de ciclinas; APC: complejo promotor de la anafase; SCF: Skp1, cullina 1, caja F; PlK1: cinasas semejante a Polo. *Transición entre G1 y S

Fase del ciclo	Cdk	Ciclina	Otras cinasas	E3-ligasa de ubiquitina
G_1	Cdk4, Cdk5 y Cdk6	D1, D2, D3	–	SCF
G_1/S*	Cdk2	E	–	APC/C
S	Cdk2	A	–	APC/C
G_2	Cdk2 Cdk1	A	–	APC/C
M	Cdk1	B	Aurora A y B Plk1	APC/C

En todas las variantes del ciclo, su avance está controlado por una serie de procesos moleculares en los que destacan la síntesis y degradación de proteínas denominadas ciclinas (CLNs), que actúan como subunidades reguladoras de un grupo de cinasas dependientes de ciclinas (Cdks). Es la actividad enzimática de los complejos Cdks/ciclinas, la que determina el inicio y la duración de cada fase.

Mientras que el inicio de cada fase depende de la síntesis de las ciclinas y de la formación de complejos Cdks/ciclinas activas, el final de cada fase obedece a la destrucción de las ciclinas, que ocurre después de la adición de pequeños péptidos denominados ubiquitinas. La ubiquitinización está mediada por un grupo de enzimas denominadas ubiquitín-ligasas del tipo E3, como SCF y APC/C (por sus siglas en inglés: Spk1, cullin, F-Box y *anaphase promoting complex/cyclosome*, respectivamente). Además de las CDKs hay tres cinasas más relevantes durante la mitosis: las cinasas Aurora A y B, así como la cinasa PlK1 (por sus siglas en inglés, *Polo like kinase*) (cuadro 2-1).

FASE G_1

La fase G_1 o "gap" crea un espacio temporal entre S y M, el cual permite que las células somáticas integren la información de su entorno para determinar el destino que deben de seguir. A diferencia de las fases S, G_2, y M, en la fase G_1, las células son capaces de responder a estímulos locales como citocinas o sistémicos como hormonas. En cuestión de segundos estos estímulos activan procesos citoplasmáticos; mientras que si llegan al núcleo se inducen cambios de expresión génica y se habla de la transición de un estado basal a uno estimulado o activado, que al desaparecer el estímulo regresa a su estado basal. En ocasiones, en respuesta a los estímulos externos, las células en G_1 pueden cambiar su fenotipo en forma definitiva; es entonces cuando se habla de un estado diferenciado; incluso las señales del medio pueden inducir a las células en G_1 a entrar en un proceso de

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

muerte por apoptosis. También es en la fase G_1 que las células son capaces de responder tanto a estímulos proliferativos como antiproliferativos. La respuesta a señales proliferativas requiere de dos cinasas (Cdk4 y Cdk6) y de dos grupos de ciclinas: las ciclinas D_1, D_2 y D_3, que actúan durante la mayor parte de la fase G_1, y la ciclina E, que se activa en la transición de G_1 a S. Estos conceptos se revisarán en forma más extensa en el capítulo 9, al discutir genética y cáncer.

FASE S

Una vez que las células han respondido a un estímulo proliferativo entran a la fase S, que se distingue porque en ella ocurre la replicación del material genético que requiere de 3 y 6 horas dependiendo del tipo celular, y está controlada por la cinasa Cdk2, unida a la ciclina A. La replicación inicia en sitios específicos de los cromosomas, denominados orígenes de replicación; dado el tamaño del genoma humano, cada cromosoma posee cerca de 25 de estos orígenes de replicación. La actividad de cinasa del complejo Cdk2/ciclina A previene que la replicación ocurra más de una vez dentro de un mismo ciclo celular. Esto se logra marcando la proteína Cdc6 y al complejo de proteínas del origen de replicación por medio de fosforilación. Esta fosforilación de Cdc6 actúa como una marca bioquímica que promueve su destrucción; sin la proteína Cdc6 no se puede iniciar la replicación. Por su parte, la fosforilación en los componentes proteicos del origen de replicación previene que sean reclutados en una segunda ronda de replicación. Estas fosforilaciones que reprimen el inicio de la replicación son removidas por la fosfatasa Cdc25 hasta el final de la fase M, capacitando a los orígenes de replicación para iniciar la fase S del siguiente ciclo celular.

Durante la fase S ocurre la replicación del DNA, que se basa en el apareamiento de bases adenina con timina y citosina con guanina; el proceso cuenta con mecanismos de control de calidad que aseguran la creación de una copia de muy alta fidelidad. De hecho, la replicación presenta sólo uno error cada mil millones de bases ($1/10^9$). Cabe mencionar que la replicación no ocurre en forma homogénea en todo el genoma, así por ejemplo, cada uno de los cromosomas tiene su propio patrón de replicación además. Mientras que algunos segmentos se replican durante la etapa temprana de S; otros, como los bloques de heterocromatina, lo hacen en la etapa tardía de S; y en la mujer, el cromosoma X inactivo es siempre el último en replicarse.

FASE G_2

La fase G_2 o "gap 2" representa un segundo espacio temporal de crecimiento, verificación del buen estado de la cromatina y reparación de posibles daños generados durante la replicación, como un mal apareamiento, la ruptura de una o de dobles cadenas de DNA. Durante G_2 se inicia la formación de todas las proteínas y complejos proteicos que se requieren para la mitosis.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

FASE M

Durante la fase M o mitosis del ciclo celular somático estándar, los dos juegos de material genético se segregan en forma balanceada y la célula madre se divide en dos células hijas idénticas. El proceso está controlado por el complejo Cdk1/ciclina B, y se ha dividido en profase, prometafase, metafase, anafase, telofase y citocinesis. Más adelante se discuten con detalle los eventos de cada una de estas etapas de la mitosis.

INTERFASE

Gracias a que la mitosis se caracteriza por la desaparición de la membrana nuclear y la condensación, alineamiento y segregación de los cromosomas, seguida de la división celular (figura 2-4), ésta es la única fase del ciclo celular que se puede observar al microscopio.

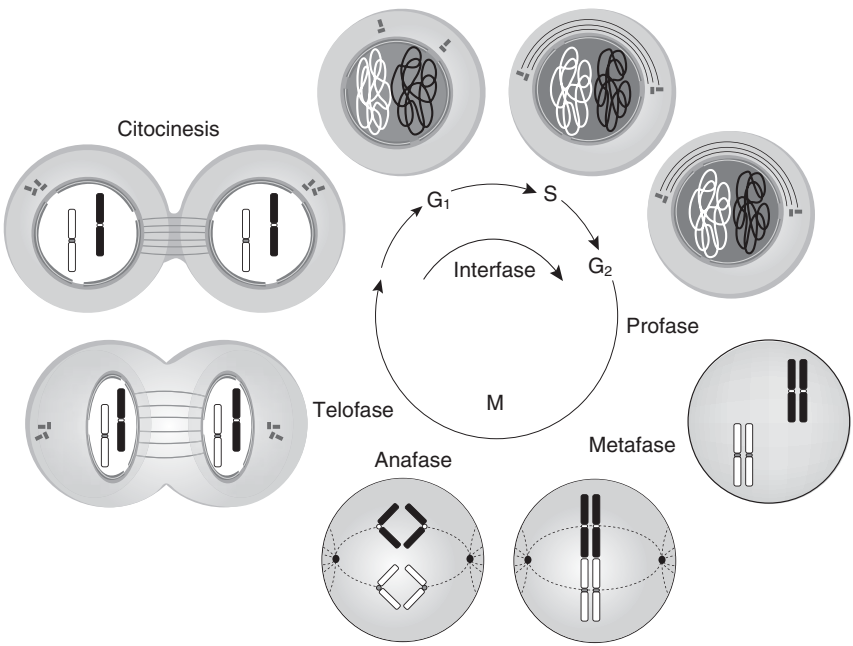


Figura 2-4. Etapas de la división celular somática posterior a la interfase y a la replicación con sus cinco etapas: profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis. Las dos células hijas producidas después de la citocinesis poseen el mismo número haploide de cromosomas que la célula con la que inicia el ciclo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Este hecho llevó a la definición de dos grandes estadios del ciclo celular: la interfase y la mitosis. De hecho, la interfase comprende el estado G_0, y las fases G_1, S y G_2 del ciclo celular somático estándar. Durante estas etapas no se puede observar ningún cambio macroscópico en la organización de la cromatina o de la estructura nuclear, a pesar de que entre G_0/G_1 y G_2 el material genético se replica y pasa de N a 2N.

MITOSIS

Es el mecanismo por el cual se dividen las células somáticas del cuerpo humano. Este proceso de división asegura la producción de dos células hijas idénticas; las excepciones se presentan en la gametogénesis, y en la división de células madre o troncales, como se describe más adelante. La producción de dos células idénticas ocurre gracias a la secuencia de tres procesos que ocurren en forma secuencial: a) la generación de una copia fiel del material genético (replicación); b) una segregación balanceada para asegurar que cada célula hija reciba una copia completa del material genético, y c) el estrangulamiento de la membrana celular en el ecuador de la célula progenitora, para dar origen a dos células con la misma cantidad de citoplasma y organelos (citocinesis).

La mitosis misma se ha dividido de forma arbitraria en cinco etapas (figura 2-4): profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis.

PROFASE

Al final de la interfase, cuando los cromosomas se condesan y se hacen visibles, se inicia la profase. En este momento, cada uno de los cromosomas está formado por dos filamentos paralelos, las cromátides hermanas, que se mantienen unidas por su centrómero (figura 2-5). El centrómero es una región de cromatina con función estructural que media la interacción con un complejo de proteínas denominado cinetocoro, responsable de que el centrómero se enlace al aparato mitótico. Si bien la recombinación entre cromátides homólogas es un fenómeno que se asocia a la meiosis I, también durante la mitosis hay recombinación aunque con una frecuencia muy baja. Esta recombinación mitótica puede darse entre cromátides hermanas u homólogas pero parece estar ligada a procesos de reparación más que a la generación de diversidad genética.

Su inicio está marcado porque la envoltura nuclear se desarma. Este proceso de desensamblaje es dirigido por la actividad del complejo Cdk1/ciclina B, que al fosforilar las láminas nucleares desestabiliza sus interacciones y así promueve que el citoesqueleto de filamentos intermedios que da soporte al núcleo se desarme.

Los centrómeros de cada cromosoma se asocian con las proteínas que conforman los cinetocoros y con los complejos pasajeros de los cromosomas denominados CPC por sus siglas en inglés (*chromosome passanger complexes*), que incluyen a la cinasa Aurora B y a la cinasa semejante a Polo. Estos cambios van acompañados de la migración de los ásteres

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

o polos del aparato mitótico a regiones opuestas. Este movimiento de los ásteres delimita entre ellos lo que será el plano de alineamiento de los cromosomas o placa metafásica y el plano de la división celular. De los ásteres comienzan a crecer filamentos en forma de microtúbulos, constituidos por subunidades de tubulina. Estos microtúbulos forman el huso acromático o aparato mitótico, constituido por tres grandes grupos de microtúbulos (figura 2-5): a) los microtúbulos astrales que fijan los ásteres con la malla cortical de actina en los polos; b) los microtúbulos interpolares que se unen formando puentes estables entre los dos ásteres, y c) los microtúbulos de los cinetocoros, que en los extremos más distales de los ásteres se unen a los cinetocoros, que a su vez está unido a los centrómeros de las cromátides hermanas. La disposición de los cinetocoros sobre el centrómero hace que cada centrómero quede unido a dos grupos de microtúbulos, cada uno proveniente de cada uno de los ásteres (figura 2-5).

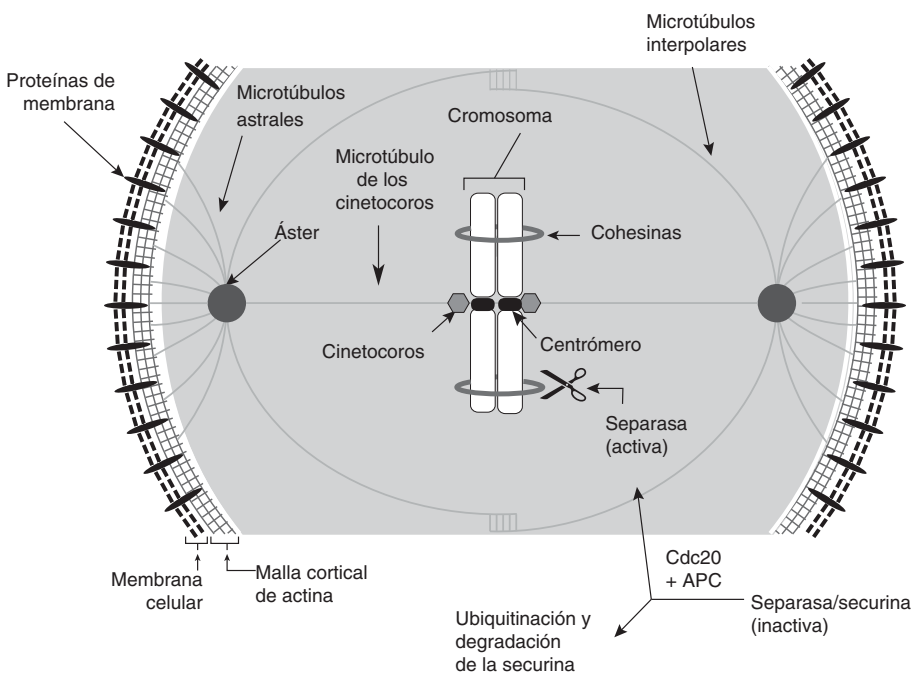


Figura 2-5. Componentes del aparato mitótico. La posición de los ásteres uno respecto al otro depende de los microtúbulos interpolares y de los microtúbulos astrales que se fijan a la malla cortical de actina, que a su vez está adosada a proteínas de membrana. Al terminar la metafase, las cohesinas que mantienen unidas a las cromátides hermanas son destruídas por acción de la separasa.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

METAFASE

Se caracteriza porque los cromosomas alcanzan su estado máximo de condensación y se ubican en el ecuador del uso mitótico, formando lo que se denomina la placa metafásica (figuras 2-4 y 2-5). En realidad, son los centrómeros los que se alinean en la placa metafásica y que unidos a los cinetocoros son empujados por la polimerización de los microtúbulos de los cinetocoros. La fuerza de polimerización de los microtúbulos que emanan de ásteres opuestos se equilibra en el punto equidistante de ambos ásteres y así todos los centrómeros se alinean justo en el centro. La formación de la placa metafásica es un proceso complejo con varios sistemas de verificación, que incluyen la detección de cualquier cinetocoro que no se encontrara unido a un par de microtúbulos de los cinetocoros, al igual que la detección de centrómeros libres. Si se considera que cada par de los 23 cromosomas debe pasar por este proceso, se explica el porqué la metafase es la etapa más prolongada de la mitosis. Al final se tienen 46 centrómeros alineados en la placa metafásica (figuras 2-4 y 2-5).

ANAFASE

Se caracteriza por la separación de las cromátides hermanas y la relocalización de cada una de ellas cerca de cada uno de los ásteres. Todos estos eventos dependen de la actividad del complejo Cdk1/ciclina B. A lo largo de la profase, prometafase y metafase, la actividad enzimática de este complejo va en aumento y alcanza su máximo al llegar a la metafase.

Una vez que los 46 centrómeros del genoma humano están alineados, se activa un complejo proteico denominado complejo promotor de la anafase o APC por sus siglas en inglés (*anaphase promoting complex*). La actividad del complejo Cdk1/ciclina B hace que la afinidad del complejo APC por su subunidad activadora, la proteína cdc 20, aumente. El resultado es la formación de un complejo APC/cdc 20, que tiene actividad de ligasa de ubiquitinas. En su estado activo añade ubiquitinas a la ciclina B, lo que la marca para su degradación, disminuyendo de forma abrupta la actividad enzimática del complejo Cdk1/ciclina B. Esta caída altera la estabilidad de tres estructuras críticas: a) de la proteasa denominada separasa, que puede romper las cohesinas que forman anillos proteicos que mantienen unidas a las cromátides hermanas; b) del centrómero de cada cromosoma, y c) de las terminales de los microtúbulos de los cinetocoros.

Activación de la separasa a lo largo de la metafase, las cromátides hermanas se mantienen unidas por anillos de proteínas denominadas cohesinas (figura 2-5). Estas proteínas pueden ser degradadas por una proteasa denominada separasa, que durante la metafase se mantiene inactiva gracias a la interacción con la proteína securina, que funciona como subunidad inhibidora. La securina es uno de los sustratos del APC, que después de ser ubiquitinada es degradada, liberando la forma activa de la separasa que rompe las securinas. Los centrómeros también se escinden por la mitad, lo que permite la separación de las cromátides hermanas, que quedan libres para migrar hacia los polos (figura 2-5).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tracción de las cromátides hermanas a los polos: durante la metafase, los microtúbulos que están unidos a los cinetocoros empujan a las cromátides hermanas a la placa metafásica. Al caer la actividad enzimática del complejo Cdk1/ciclina B, se desestabiliza el extremo distal de los microtúbulos y ahora en vez de polimerizarse se activa un estado de despolimerización justo en el extremo unido a los cinetocoros. El acortamiento de los microtúbulos crea una fuerza de tracción que hala a las cromátides hacia los ásteres (figuras 2-4 y 2-5).

El resultado global es que durante la anafase, las cromátides hermanas se separan y se segregan en forma balanceada en cada uno de los polos celulares, lo que dará origen a las dos células hijas (figuras 2-4 y 2-5).

TELOFASE

Comienza en el momento en que las cromátides llegan a cada uno de los polos de la célula en mitosis. En esta fase, también los microtúbulos interpolares y astrales se despolimerizan y la envoltura nuclear vuelve a reestructurarse alrededor de las cromátides, que a partir de este momento se consideran como los cromosomas de cada una de las dos células hijas. Los núcleos se forman por fusión de los fragmentos de envolturas nucleares que rodean a cada cromátide. Así termina por formarse una envoltura nuclear que contiene a todos los cromosomas (figura 2-4).

CITOCINESIS

Se inicia por el estrangulamiento de la membrana en el plano de la placa metafásica. La cinasa Aurora B permanece unida a complejos proteicos en el centro de lo que fue la placa metafásica y participa en el control de la citocinesis.

Durante la metafase se deposita por debajo de la membrana celular un cinturón formado por filamentos de actina unidos a moléculas de miosina, justo a la altura donde se forma la placa metafásica. Esta estructura se convierte en el cinturón contráctil que estrangula el ecuador de la célula durante la citocinesis. Durante las etapas previas, la miosina se mantiene inactiva por una fosforilación mediada por el complejo Cdk1/ciclina B. Sin embargo, en la citocinesis, esta fosforilación inhibitoria se pierde debido a que a partir de la anafase, la ciclina B es destruída, y el complejo pierde actividad, ya que de forma simultánea se activa una fosfatasa que remueve el fosfato. El resultado es que se pierde la inhibición de la actividad contráctil de la miosina y ésta comienza a deslizarse, constriñendo el cinturón de actina hasta cerrarse, lo que termina por crear a las dos células hijas (figura 2-4). En esta última etapa se reforma el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de cada una de las células hijas, y se restablece el tránsito vesicular, lo cual genera las vesículas que contribuyen a la última etapa de la citocinesis.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

REPLICACIÓN DEL CENTROSOMA

Durante la fase G_1 se replica el centrosoma, una estructura formada por tres tipos de tubulinas, donde se aloja también el centriolo y además sirve como centro de organización del citoesqueleto de microtúbulos. Está formado por una densa matriz proteica que rodea a un par de haces de microtúbulos dispuestos en forma de cruz. Al inicio de la fase G_1, los dos elementos de estructura cilíndrica que forman al centriolo se separan y se alejan el uno del otro. Una vez que inicia la fase S, cada una de las unidades del centrosoma se replica y cada una de las estructuras resultantes migra a polos opuestos, donde se convierten en los dos ásteres que organizan el uso acromático o aparato mitótico (figuras 2-4 y 2-5). Como ya se mencionó, la cinasa Aurora B también juega una función central en la replicación del centrosoma, además de mantener las uniones entre los microtúbulos de los cinetocoros, los cinetocoros y los centrómeros, a todo lo largo de la mitosis.

MEIOSIS

Es el mecanismo por el cual se producen los gametos o células sexuales en las gónadas de los mamíferos. El número diploide de cromosomas ($2n = 46$) de las células somáticas (44 más XX en las mujeres o 44 más XY en el varón) se reduce a la mitad, número haploide de cromosomas ($n = 23$) en los gametos maduros, con el fin de que cada gameto —el óvulo en la mujer y el espermatozoide en el hombre— tengan sólo un miembro de cada uno de los pares de cromosomas. Este proceso consta de dos divisiones celulares acopladas: la primera es la meiosis I, en la cual, después de la replicación, el material genético no se reparte en forma equivalente en las dos células hijas. Dado que las cromátides hermanas no se separan, durante esta segregación desbalanceada, cada gameto en formación recibe al miembro paterno o bien al materno de cada par de cromosomas homólogos. En la segunda división, denominada meiosis II, no hay replicación del material genético, de modo que en la metafase, la célula madre diploide da origen a dos células hijas haploides (figura 2-3).

Este proceso tiene dos consecuencias genéticas importantes: primero, ya que el destino de cada cromosoma materno o paterno a cada una de las células hijas es independiente de los otros 22 pares de autosomas, esta segregación produce gametos con una enorme variedad de combinaciones de cromosomas somáticos de origen materno o paterno; segundo, el hecho de que los gametos tengan sólo la mitad de la carga genética de una célula somática, asegura que en la fecundación se restablezca el número diploide normal.

I Y II DIVISIONES MEIÓTICAS

En la primera división meiótica o de reducción propiamente dicha, la profase es muy compleja y se ha dividido en cinco etapas (figura 2-6): 1) leptoteno: los cromosomas se

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

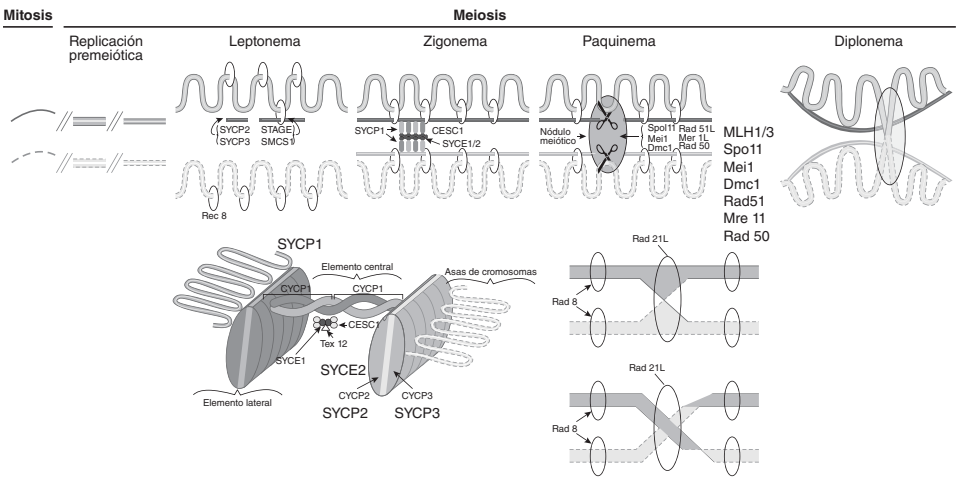


Figura 2-6. Diferentes etapas de la meiosis I y la formación del sinaptolema. El esquema empieza con la mitosis previa a la meiosis I. Durante la primera parte de la meiosis I se distinguen cuatro etapas: leptonema, zigonema, paquinema, diplonema. En la parte inferior se muestra con detalle cómo se ensambla el sinaptolema con su elemento central, elementos laterales y cohesinas. También se indican algunas de las proteínas estructurales y funcionales de los nódulos meióticos donde ocurre la recombinación. La parte inferior derecha muestra un esquema simplificado del proceso de ruptura y reparación, que da origen a la recombinación o entrecruzamiento.

condensan y sus cromátides se unen, dando la apariencia de ser filamentos únicos, los cromosomas homólogos se alinean; 2) zigoteno: los cromosomas homólogos se aparean y se inicia la formación de una estructura proteica denominada elemento central; 3) paquiteno: la etapa más larga durante la cual ocurren los eventos de entrecruzamiento; 4) diploteno: la separación de los cromosomas homólogos hace visibles los puntos de recombinación o quiasmas; 5) diacinesis: separación de los cromosomas homólogos, donde el cromosoma materno, con sus dos cromátides, va a una de las dos células hijas, y el cromosoma paterno, con sus dos cromátides, va la otra, lo que da como resultado una segregación desbalanceada (cuadro 2-1).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

En este proceso hay dos estructuras relevantes: el complejo del sinaptolema, que mantiene unidos a los cromosomas homólogos, y los nódulos meióticos, también denominados nódulos de recombinación. El complejo del sinaptolema asegura el alineamiento entre dos cromátides de cromosomas homólogos, mientras que el nódulo meiótico contiene las enzimas que producen rupturas de doble cadena en ambas cromátides y las que se requieren para su reparación. El resultado son los eventos de recombinación entre dos cromátides homólogas. A continuación se describe en mayor detalle cada uno de estos procesos y algunas de las moléculas que participan en cada una de estas etapas:

LEPTOTENO

Inicia cuando los cromosomas se condensan y se hacen visibles. Cada cromosoma está formado por un par de cromátides hermanas, que resultan de la replicación durante la fase S de la interfase de la primera división meiótica. A diferencia de la mitosis, durante la meiosis I, las cromátides hermanas se encuentran estrechamente unidas, dando la apariencia de formar un solo filamento. Varias moléculas denominadas cohesinas actúan como anillos o abrazaderas que mantienen unidas a las cromátides; en particular, las cohesinas REC8 (gen ocho implicado en recombinación) mantienen unidas a las cromátides hermanas en lo que más tarde serán las asas externas del par de cromosomas homólogos o bivalente (figura 2-6). Por la cara interna de los cromosomas se forma una banda continua que sirve de soporte a todo lo largo de cada uno de los cromosomas homólogos, denominado elemento axial o lateral (LE) (figura 2-6). Esta estructura fibrilar está forma por un polímero de las proteínas SYCP2 y SYCP3, cuyas siglas corresponden a proteínas del complejo del sinaptolema tipos 2 y 3. Las cromátides hermanas se mantienen unidas a este elemento lateral gracias a un segundo grupo de cohesinas denominadas STAGE y SMC1-beta, cuyas siglas corresponden a proteína 1 beta del complejo de mantenimiento de la estructura del cromosoma.

ZIGOTENO

Una vez que las cromátides hermanas se han compactado y están unidas entre sí a los elementos laterales, ocurre el apareamiento entre cromosomas homólogos, gracias a la formación de una serie de trabéculas que unen a las dos cromátides homólogas. Este apareamiento se da por la adición de las proteínas SYCP1, cuyas siglas corresponden a proteína del complejo del sinaptolema tipo 1. A cada elemento lateral se une una proteína SYCP1, que actúa como filamento transversal que mantiene unido a los elementos laterales de cada uno de los cromosomas homólogos. En el centro se encuentra una estructura proteica denominada elemento central del complejo del sinaptolema (figura 2-6). Este elemento central está formado por las proteínas SYCE1 y SYCE2, cuyas siglas corresponden a proteínas del elemento central del complejo del sinaptolema 1 y 2, y por CESC1, cuyas siglas corresponden a componente 1 del elemento central del complejo del sinapto-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

lema. Además, el elemento central contiene la proteína Tex12, cuyas siglas hacen referencia a haber sido identificadas como el producto de expresión número 12 en el complejo testicular. Por tanto, el complejo del sinaptolema forma la estructura proteica que alínea y mantiene el apareamiento entre dos cromátides de los cromosomas homólogos; a esta estructura también se le denomina sinapsis. La formación de esta sinapsis inicia siempre en los telómeros y avanza hacia la región del centrómero, formando de esta manera cromátides homólogas bivalentes.

Si bien se conoce a los principales componentes estructurales del complejo del sinaptolema, aún no se comprende el mecanismo por el cual los loci de los cromosomas homólogos permanecen alineados. Resulta sorprendente que a pesar de que todas las proteínas que participan en la formación de este complejo multiproteico se repiten una tras otra, las secuencias de los cromosomas homólogos están alineadas entre sí.

Los cromosomas X y Y también establecen sinapsis, pero estas estructuras aparecen sólo en los extremos distales de los brazos cortos. Esta región en el cromosoma Y se conoce como región seudoautosómica y es la que forma un bivalente sexual. Su formación está desfasada en el tiempo con respecto a la formación de bivalentes de los cromosomas somáticos. Esto ocurre porque los cromosomas X y Y se condensan de forma muy temprana durante la etapa de paquinema y forman una estructura denominada vesícula sexual. Esta condensación temprana del bivalente sexual es importante, porque así se evita el intercambio de material genético entre las regiones no homólogas de los cromosomas X y Y, que carecen de un complejo del sinaptolema y por tanto no se aparean.

PAQUITENO

Esta etapa se caracteriza por la presencia de gruesas fibras que se encuentran totalmente unidas por las sinapsis. Cada fibra contiene las dos cromátides maternas y las dos paternas, que forman una tétrada, cuyo número es igual a 23 en el caso del humano. El proceso de condensación produce patrones de bandeo específicos para cada juego de cromosomas, semejantes a los que se pueden apreciar en los cromosomas mitóticos. La condensación alcanza incluso a los satélites de los cromosomas acrocéntricos descritos con detalle en el capítulo 7, bajo el tema "el cariotipo normal del ser humano". Los satélites de los cromosomas acrocéntricos se condensan, el tallo desaparece y se asocian con el resto del cromosoma, lo que quizá se deba a la sinapsis entre las secuencias repetidas homólogas entre los cromosomas no homólogos, o a la participación de los satélites en la organización del nucléolo, que en esta etapa presenta una estructura prominente.

Durante el paquinema se forma un nuevo grupo de complejos multiproteicos ubicados en forma aleatoria a lo largo del complejo del sinaptolema, denominados nódulos meióticos. Estas estructuras fueron nombrados de manera original nódulos de recombinación; sin embargo, este término ha caído en desuso, ya que si bien la recombinación ocurre dentro de estas estructuras, no todos los nódulos terminan generando eventos de recombinación. Se propone que todos los nódulos inician un proceso de maduración funcional, pero sólo un pequeño número termina este proceso de maduración funcional. En promedio, sólo un nódulo madura en cada brazo de cada cromosoma. Los principales

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

componentes estructurales de estos nódulos son las proteínas MLH1 y MLH3, que forman parte de la maquinaria de reparación de mutaciones por mal apareamiento (MMR, por sus siglas en inglés, *mismatch repair*) (figura 2-6).

Se reconocen cuatro eventos moleculares en la generación de un suceso de recombinación o entrecruzamiento: a) ruptura de doble cadena de cada cromátide homóloga; b) generación de extremos cohesivos; c) invasión de una sola hebra en la cromátide homóloga, y d) la formación de una unión de Holliday con síntesis de DNA. A continuación se describen con mayor detalle.

Ruptura de doble cadena: la topoisomerasa SPO11 —identificada en la esporulación de levaduras y la proteína Mei1, por sus siglas en inglés, deficiente en meiosis— es el elemento funcional del nódulo responsable de generar la ruptura de doble cadena en las dos cromátides homólogas. La recombinación ocurre cuando estas rupturas de doble cadena se resuelven, ya sea por mecanismos de reparación de daño de doble cadena (SEI) o bien por hibridación dependiente de síntesis de DNA (SDSA).

Generación de extremos cohesivos

Una de las cadenas del DNA es degradada de forma parcial, lo que convierte los extremos romos del primer corte en extremos cohesivos. Se propone que en esta etapa del proceso contribuyen las proteínas Dmc1, Rad51 Mer11 y Rad50.

Invasión de una sola hebra

El DNA de la cromátide que no sufre ruptura de doble cadena se desnaturaliza, permitiendo la invasión de uno de los extremos cohesivos de la cromátide homóloga que se rompió. Después se sintetiza DNA y se ligan dos cadenas homólogas de DNA. Se propone que en esta etapa se tenga la presencia de las proteínas Dmc1, Rad51, Blm, Rpa y Msh4 y Msh5.

Formación de una unión de Holliday

El extremo de cadena sencilla libre de la primera cromátide se hibrida con el DNA de la cromátide homóloga libre, seguido de la síntesis de DNA y una ligación. Con estos procesos, la segunda cadena de DNA de una cromátide queda unida al DNA de su homóloga, formando una estructura de cruz, propuesta de manera original por Robin Holliday en 1964, denominada unión de Holliday. Se propone que en esta etapa participan las proteínas Mlh1, Mlh3, Rpa, Blm y Atm/Atr.

Durante todo este proceso, las cromátides que intercambian material genético se encuentran sujetas al complejo del sinaptolema y están unidas entre sí por cohesinas, como Rad8 y Rad21L (figura 2-6).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIPLOTENO

Es muy breve y en ella los bivalentes empiezan a separarse, de tal forma que cada par de cromátides hermanas permanecen unidas por su centrómero. La fuerza responsable de esta separación de los cromosomas homólogos es la despolimerización de los microtúbulos unidos a los cinetocoros, semejante a lo que ocurre en la anafase de la mitosis. Además de los centrómeros, durante la separación longitudinal de los componentes de cada bivalente se hacen visibles puntos de contacto en diferentes lugares de las cromátides, llamados quiasmas, término de origen griego que quiere decir "cruces". Estos quiasmas corresponden a los lugares donde, al final del paquinema los nódulos meióticos maduros produjeron entrecruzamientos entre cromátides homólogas (figura 2-6). La cohesina Rad21L es la responsable de mantener unidas a las cromátides que han intercambiado material y de mantener el quiasma visible durante la separación de las cromátides.

A las cromátides que han intercambiado material genético se les llama recombinantes. En el hombre se observan en promedio 52 quiasmas por cada célula que finaliza el diplonema, con al menos un quiasma por cada brazo de un cromosoma a excepción de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos y del cromosoma 18. Los cromosomas muy cortos con un solo quiasma tienen aspecto de bastoncitos o de cruces; los cromosomas más largos con dos quiasmas se ven como anillos, y los que tienen tres quiasmas adquieren forma de ocho. En el diplonema, el bivalente sexual se abre, y los cromosomas X y Y pueden verse unidos por pequeños segmentos en las porciones distales de los brazos cortos, que corresponden a las regiones homólogas de los cromosomas sexuales. Esta pequeña porción de los extremos de los brazos cortos se ve bien en particular cuando el complejo del sinaptolema se tiñe con nitrato de plata.

DIACINESIS

Es la última fase de la primera división meiótica. Durante esta etapa, los cromosomas sufren cambios estructurales, que provoca se tiñan con más intensidad.

La división celular empieza cuando la membrana nuclear desaparece y el aparato mitótico dirige a los cromosomas al centro de la placa metafásica. Sin embargo, una diferencia con la mitosis es que durante la primera división meiótica, los centrómeros de los dos cromosomas homólogos se encuentran unidos. Esto hace que el bivalente se comporte como una sola unidad de segregación y que el complemento cromosómico se considere $n = 23$, por sólo poderse contar 23 centrómeros. Durante la anafase, cada uno de los miembros del bivalente se separa y va a cada uno de los polos de la célula, según la segunda ley de Mendel modificada, o sea la de la segregación independiente de los cromosomas. El citoplasma se divide y cada nueva célula tiene el número haploide de cromosomas ($n = 23$), cada uno constituido por las dos cromátides hermanas, que difieren entre sí sólo por el efecto del entrecruzamiento del material genético.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 2-2. Diferencias entre la primera y segunda división meióticas y la división mitótica

	Meiosis I	Meiosis II	Mitosis
Número de cromosomas	46, donde los homólogos están unidos por el centrómero y parecen ser un sólo filamento (23)	23	46
Interfase previa	Sí se sintetiza DNA	No se sintetiza DNA	Sí se sintetiza DNA
Profase	Alineamiento de cada cromosoma materno con su cromosoma paterno correspondiente y recombinación	Alineamiento de cromátides hermanas	Alineamiento de cromátides hermanas
Anafase	Segregación desbalanceada de cromosomas maternos y paternos	Segregación balanceada de cromátides hermanas	Segregación balanceada de cromátides
Composición genética de las células hijas	Cada una de las células hijas tiene diferente información genética	Las células hijas tienen la información genética que difiere por los eventos de recombinación	Las células hijas tienen la misma información genética

La interfase entre la primera y la segunda división meiótica es de duración variable e incluso puede no existir, de tal manera que de manera inmediata después de la primera se inicia la segunda sin interrupción. Es importante resaltar que entre las meiosis I y II no hay síntesis de DNA, y por tanto no hay periodo S. La meiosis II, con sus cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase, es en esencia igual a la mitosis: los centrómeros se dividen y las cromátides hermanas migran a los polos opuestos de la célula. Empero, hay varios hechos que distinguen a la meiosis II de la mitosis de las células somáticas, y las principales diferencias entre las dos se resumen en el cuadro 2-2.

Como resultado de la segregación independiente de los cromosomas en la meiosis, se generan gametos con una gran variedad posible de combinaciones de cromosomas somáticos, que pueden llegar a ser de 2^{23} = 8.4 millones, igual al número de gametos con diferentes combinaciones. Pero además hay otra fuente importante de variación genética que proviene del mecanismo de entrecruzamiento de las cromátides homólogas en la meiosis I. El resultado es la presencia de cromátides con combinaciones de alelos maternos y paternos que sólo pueden darse gracias a la recombinación (figura 2-7). En efecto, si hubiera sólo un entrecruzamiento por cromosoma y hay un 10% de diferencias alélicas paternas y maternas, entonces el número posible de cigotos diferentes excede la cantidad de seres humanos que han existido hasta ahora; esta enorme diversidad producida por la meiosis con recombinación explica la singularidad genética de cada individuo de la especie humana. De forma curiosa, no todas las especies animales presentan recombinación, como el caso de *Drosophila melanogaster*.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

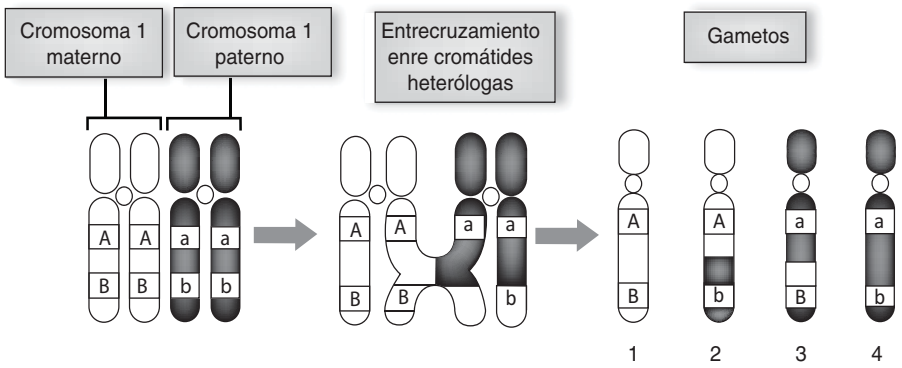


Figura 2-7. Esquema simplificado del entrecruzamiento meiótico entre el cromosoma 1 materno y el cromosoma 1 paterno. Nótese que sólo los alelos de las cromátides centrales de los cromosomas materno y paterno recombinan. Sólo los gametos 2 y 3 presentan entrecruzamiento, mientras los gametos 1 y 4 son iguales a los cromosomas originales.

Se puede concluir subrayando las tres consecuencias más importantes de la meiosis: 1) los gametos tienen nada más un representante de cada cromosoma homólogo; 2) la distribución de los cromosomas homólogos paternos y maternos ocurre al azar, y 3) el entrecruzamiento o recombinación asegura la individualidad, al aumentar la variación genética.

GAMETOGÉNESIS

De los más de 200 tipos celulares diferenciados del cuerpo humano, los gametos — en el caso del ser humano, los espermatozoides y los ovocitos— son las células responsables de generar un nuevo organismo a través de la fecundación. Los gametos se generan a partir de células germinales primordiales que aparecen entre las células del epiblasto, que después migran a las gónadas en formación. Estas células dan origen a precursores de las espermatogonias u ovogonias, según el sexo del feto. Mientras que en la ovogénesis no se ha identificado la participación de células troncales, en la espermatogénesis es clara la existencia de células troncales y de varios estadios consecutivos de precursores.

Las células troncales o células madre se distinguen porque son células indiferenciadas, capaces de dividirse en tal forma que dan origen a dos células que a pesar de tener el

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

mismo material genético difieren en el patrón de expresión de sus genes (figura 2-8). A través de este proceso se generan los diferentes linajes celulares: ectodermo, mesodermo y endodermo, y de cada uno de ellos se derivan los diferentes tipos de estados diferenciados. Al igual que todas las células troncales, las células troncales germinales se dividen por un proceso denominado mitosis asimétrica, que implica que una de las dos células hijas conserva el fenotipo de célula troncal no diferenciada y la otra cambia su patrón de expresión, dando origen de manera directa a una célula diferenciada o a un precursor de la célula diferenciada. Esta diferencia en el patrón de expresión entre las dos células hijas se da por una división asimétrica y resulta que cada una de las dos células se desarrolla en microambientes diferentes (figura 2-8). Estos microambientes, denominados nichos, están definidos por diferentes factores solubles, que incluyen citosinas, y factores de crecimiento

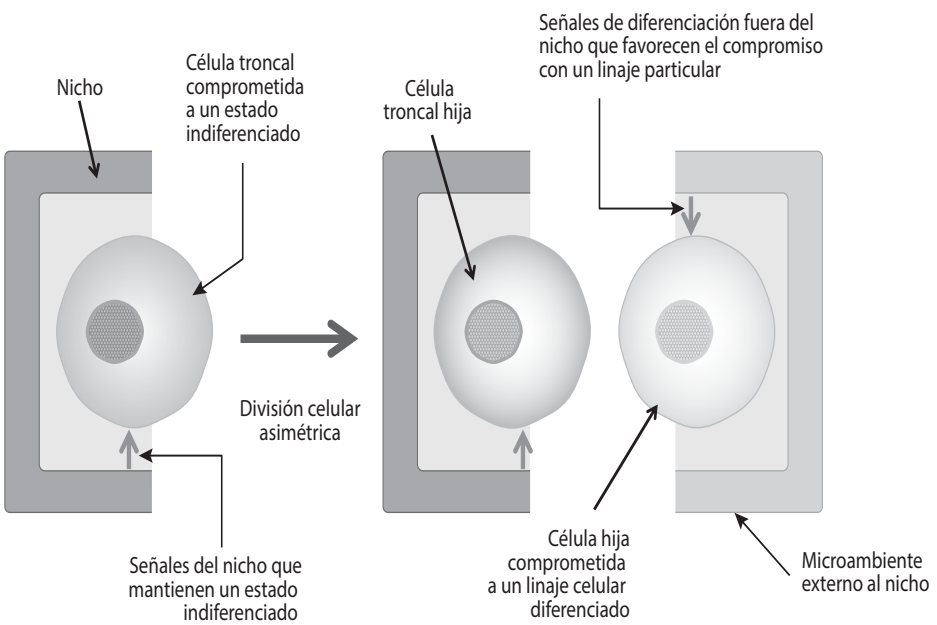


Figura 2-8. División asimétrica de células troncales. El nicho emite señales que influyen sobre la célula troncal para mantener al genoma como cromatina abierta, lo que favorece el patrón de expresión de una célula indiferenciada. La mitosis asimétrica hace que una de las células hijas quede fuera del nicho, quedando expuesta a señales del microambiente externo al nicho, que inducen la compactación de regiones específicas de la cromatina y un patrón de expresión asociado con un linaje celular específico.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

y diferenciación, así como por componentes de matriz extracelular y células circundantes, que por servir de apoyo a las células troncales reciben el nombre de células nodrizas. El nicho que rodea a las células troncales germinales les ayuda a mantener su estado indiferenciado. En el caso de la espermatogénesis, las células de Sertoli sirven como células nodriza de los diferentes estadíos de células troncales. Dado que en la ovogénesis no se han reconocido células troncales, no hay células nodrizas como tales.

Sea con la participación de células troncales, como en la espermatogénesis, o sin ellas, como en la ovogénesis, en ambos casos la diferenciación de los gametos va acompañada de meiosis y de la eliminación de una buena parte de la biomasa. Durante la formación de los espermatozoides, la mayor parte del citoplasma y de la membrana celular se elimina en forma de un cuerpo residual; mientras que en el caso de los ovocitos, tres de las células generadas reciben una cantidad ínfima de citoplasma y son descartadas como cuerpos polares. Aunque tanto las células germinales masculinas (espermatogonias) como las femeninas (ovogonias) se dividen por mitosis, hay ciertas diferencias importantes entre la espermatogénesis y la ovogénesis, que ameritan una presentación más detallada.

ESPERMATOGÉNESIS

Ocurre en los túbulos seminíferos y se inicia cuando el hombre alcanza su madurez sexual. En la periferia de los túbulos se encuentran células troncales en cuatro diferentes etapas secuenciales de maduración, que sirven como precursoras de los gametos masculinos. Estas células troncales se denominan espermatogonias, que se dividen por mitosis sucesivas, todas ellas son diploides con 46 cromosomas. Como la mayoría de las células troncales, las espermatogonias requieren de un nicho caracterizado por las células de Sertoli y matriz extracelular, que les ayuda a mantener divisiones asimétricas (figura 2-8). La primera célula en la espermatogénesis es una célula troncal derivada de las células germinales primordiales, denominada espermatogonia tipo A1, que a través de una división mitótica asimétrica da origen a otra espermatogonia tipo A1 y a una tipo A2 (figura 2-9). A esta etapa le siguen dos más: las espermatogonias tipos A3 y A4. Las espermatogonias tipo A4 pueden seguir tres diferentes destinos: a) puede dar origen a otra espermatogonia tipo A4; b) puede desaparecer al entrar en apoptosis, o c) puede diferenciarse al primer tipo de célula precursora, comprometida a convertirse en espermatozoide. Este último precursor se denomina espermatogonia tipo B y puede dividirse mitóticamente o diferenciarse en una espermatocito primario. Sólo las espermatogonias tipo B, que abandonan su nicho, alcanzan un estado de diferenciado terminal, al transformarse en espermatocitos primarios. Estos espermatocitos primarios aún poseen 46 cromosomas y son las células que entran en la primera división meiótica que concluye con una segregación desbalanceada. El resultado de la primera división meiótica son los espermatocitos secundarios, cuyas 46 cromátides homólogos están unidas por sus centrómeros y por tanto se cuentan como 23 cromosomas. Además, como resultado de la recombinación presentan combinaciones alélicas maternas y paternas ausentes en el resto de las células somáticas (figura 2-8). De forma inmediata, estas células entran en la segunda división meiótica o división reductiva en la que no hay fase S y por tanto no hay replicación del material genético dando origen

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

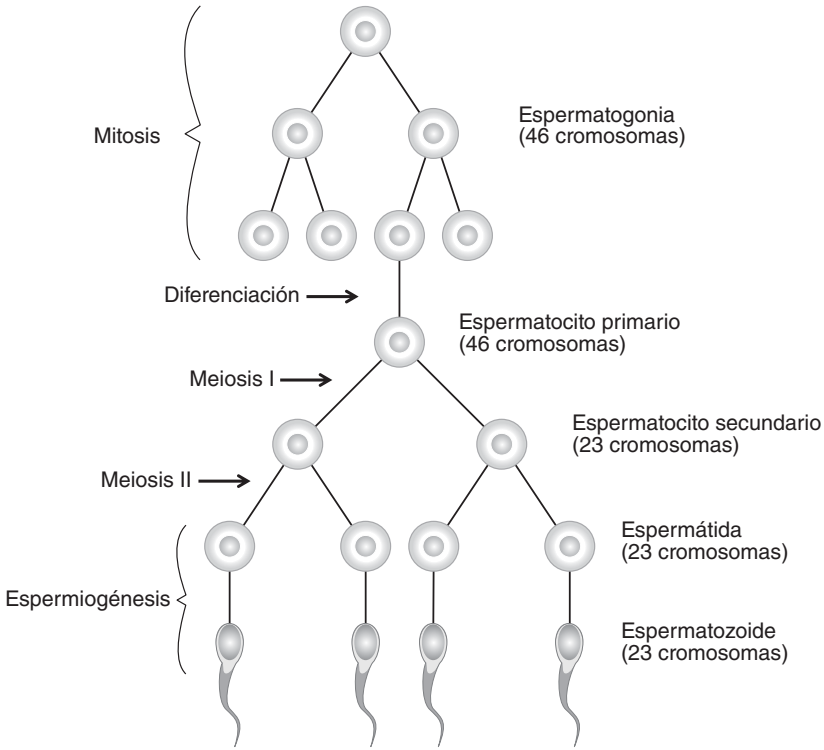


Figura 2-9. Esquema de la espermatogénesis.

a células haploides (sólo con 23 cromosomas) denominadas espermátidas. La segregación desbalanceada determina que una célula reciba una combinación de cromátides maternas y paternas ausentes en las demás células somáticas. Estas células ya no se dividen, pero maduran y desarrollan un flagelo característico, convirtiéndose en espermatozoides maduros. En resumen, de cada espermatogonia tipo B con 46 cromosomas, se forman ocho espermatozoides con 23 cromosomas. Durante todas estas divisiones mitóticas y meióticas, las células se encuentran unidas por uniones intercelulares comunicantes, que permiten el intercambio de citoplasmas entre células vecinas; por tanto, en realidad, las células forman un sincicio en diferenciación, más que una población de células diferenciándose en forma individual. En la última etapa, cuando se forman los espermatozoides, el núcleo se empaqueta en una pequeña porción del citoplasma, que en su extremo distal presenta un flagelo, cuya base está rodeada de una intrincada retícula de mitocondrias. El resto del citoplasma, carente de núcleo, forma los cuerpos residuales que quedan unidos por las uniones comunicantes y que son eliminados.

Iniciando con las células germinales primordiales, el ciclo espermatogénico incluye un total de cinco divisiones mitóticas asimétricas antes de dar origen a las células que entran

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la primera y segunda divisiones meióticas, generando los espermatocitos secundarios, que a su vez se transforman en espermatozoides, y culmina con la formación del semen maduro. En el humano, este ciclo tiene una duración aproximada de 75 días.

El factor morfo-genético óseo tipo 8 b (BMP8b, por sus siglas en inglés), es el factor maestro que inicia la espermatogénesis. En cuanto al control génico del proceso, se reconocen dos grupos de genes que controlan la espermatogénesis. El primero regula los estadios de células troncales indiferenciadas e incluye genes como Gdnf/Ret, Gfra 1, Etv5, Taf4b, Bcl6b, Zbtb16/Plfzf, Erm, Atm, Taf4b, Pin1, Oct3/4, Gja1, Nrg y Nanog. El segundo grupo controla la diferenciación y la formación de espermatozoides, e incluye genes como Rar, Kit/Kitl, Dazl, Utp14b, Sox3, Sohlh1, Sohlh2, Neurog3, Stra8 y Nanos3.

El semen normal contiene de 50 a 100 millones de espermatozoides por mililitro y su producción continúa hasta una edad avanzada. Sin embargo, esta prolongada capacidad espermatogénica del varón conlleva un riesgo, ya que las numerosas rondas de replicación de las espermatogonias a través de los años favorece la aparición de mutaciones *de novo* y es la causa de que los productos concebidos por padres mayores de 40 años de edad tengan mayor riesgo de estar afectados por trastornos monogénicos dominantes.

OVOGÉNESIS

A diferencia de la espermatogénesis, este proceso se encuentra de hecho terminado al nacimiento. Las ovogonias proceden de las células germinales primordiales (véase capítulo de diferenciación sexual), y cada ovogonia o célula madre origina un ovocito, que es la célula central del folículo en desarrollo. Alrededor del tercer mes de vida fetal, las ovogonias ya se han transformado en ovocitos primarios y algunos incluso ya han iniciado la profase de la primera división meiótica. Los ovocitos primarios se detienen en estado de profase, condición definida como dictiotena, hasta que la mujer se desarrolla y madura sexualmente. De forma periódica, el folículo maduro estalla y libera al ovocito hacia el interior de la trompa de Falopio, es ahí cuando se completa la primera división meiótica, que se encontraba detenida en la primera profase de la meiosis. Esto implica que la primera división meiótica del último folículo que madura puede completarse a los 40 años de edad o más.

Por otra parte, la primera división meiótica del ovocito origina dos células, pero de tamaño muy diferente, por la desigual distribución del citoplasma (figura 2-10). Estas dos células son el ovocito secundario, que se queda con la mayor parte de del citoplasma, y una pequeña célula, el primer corpúsculo polar. La meiosis II se lleva a cabo después de la fecundación en la trompa de Falopio y como resultado de esta segunda división se obtiene un óvulo y el segundo cuerpo polar. El corpúsculo polar puede dividirse o no, y su destino parece ser intrascendente. En resumen, en tanto que la espermatogénesis produce cuatro espermatozoides viables, la ovogénesis sólo genera una célula viable: el óvulo.

En el feto femenino de cinco meses, el máximo de células germinales es de 6.8×10^6 y al llegar a la pubertad la mujer tiene menos de 200,000, de las cuales sólo alrededor de 400 llegan al estadio de óvulo y el resto degenera. El largo periodo que transcurre entre la primera división meiótica y la maduración del óvulo se considera que es un factor de

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

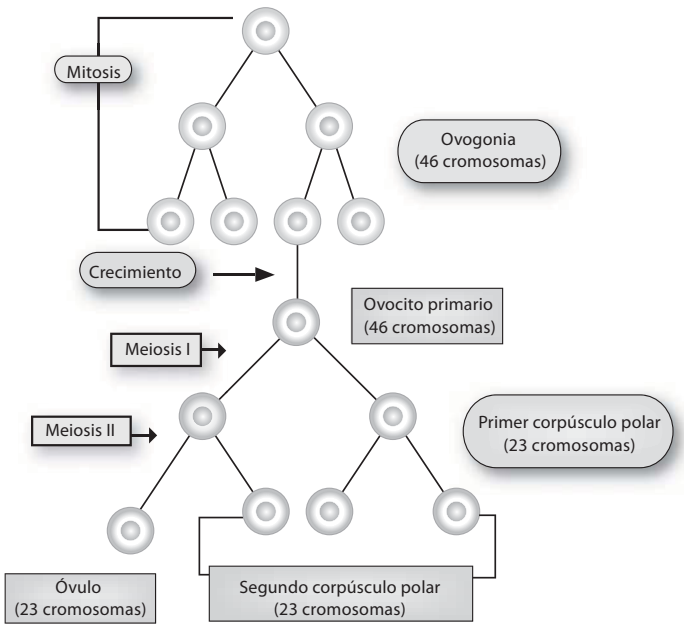


Figura 2-10. Esquema de la ovogénesis.

riesgo para que los cromosomas no se separen de forma apropiada, a este error se le conoce como no disyunción. Tales alteraciones se hacen más frecuentes a partir de los 30 años de edad.

FECUNDACIÓN

Este proceso cumple dos funciones esenciales para la vida. Por una parte, es el mecanismo por el cual se genera cada nuevo individuo. Por otro lado, al unir dos gametos haploides con combinaciones alélicas únicas, se asegura la individualidad genotípica de cada persona. Si bien en el humano y en la mayoría de las especies animales la fecundación es esencial, en algunos reptiles no se requiere de un gameto masculino y la fecundación se cambia por un proceso denominado partenogénesis. En humanos, la fecundación se da cuando el espermatozoide penetra el óvulo maduro; este proceso ocurre en la trompa de Falopio. El primer paso implica que el espermatozoide haga contacto con el ovocito maduro y que haya reconocimiento molecular entre ambos gametos. El ingreso de un solo

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

núcleo de espermatozoide al citoplasma del ovocito activa un mecanismo que bloquea el ingreso de otros espermatozoides previniendo la polispermia. La fusión entre los dos gametos depende en gran medida del funcionamiento de una estructura ubicada en la cabeza del espermatozoide, denominada acrosoma. La integración de un nuevo genoma diploide funcional ocurre en el nucleoplasma del cigoto recién fecundado y es seguida de la reactivación de la expresión génica. Por último, se activa el crecimiento y desarrollo embrionario, caracterizado por proliferación, diferenciación y migración celular.

El contacto entre el ovocito y el primer espermatozoide desencadena cambios en la polaridad de la membrana del ovocito que induce cambios estructurales que impiden, por lo general, la entrada de un segundo espermatozoide. Una vez que el núcleo del espermatozoide ha penetrado al citoplasma, éste se aísla y se forma el pronúcleo masculino haploide (n = 23), de este punto en adelante se emplea el término de cigoto para referirse al ovocito recién fecundado. Mientras tato, sólo hasta este momento se completa la segunda división meiótica del ovocito, que culmina con la formación del pronúcleo femenino haploide (n = 23). Al terminar la segunda división meiótica, los pronúcleos se fusionan creando el núcleo diploide (n = 46) del cigoto.

INICIO DE LA EMBRIOGÉNESIS

El cigoto constituye la primera célula del nuevo organismo que posee una cualidad única, ya que se trata de una célula capaz de dar origen a cualquiera de los linajes celulares del adulto; esta totipotencialidad contrasta con su origen, derivado de dos células germinales diferenciadas: el óvulo y el espermatozoide. Esta diferencia resulta de diferentes condiciones epigenéticas de los mismos genomas, que permiten pasar de una condición donde la mayoría de los genes está silenciada a una en donde la mayoría está capacitada para expresarse.

Después de la formación del núcleo cigótico ocurre un proceso de reestructuración y reprogramación de la cromatina de ambos genomas para constituir el genoma cigótico funcional. Esta transformación epigenética altera tanto el perfil de histonas y de otras proteínas asociadas con la cromatina como el de las modificaciones postraduccionales de las histonas. Estas modificaciones incluyen la acetilación, así como la mono-, di- y tri-metilación de residuos de lisina, al igual que la fosforilación de residuos de serina, además de la adición de pequeños péptidos, como la ubiquitina, la proteína sumo o la proteína nedd. Además, una porción importante de los grupos metilos de las citosinas en secuencias CpG del DNA son removidos. Todos estos cambios de la cromatina del cigoto recién formado son el fundamento para entender la constitución del genoma de una célula totipotencial.

Entre la fecundación y la conformación de la cromatina funcional del cigoto, que en el humano se presenta entre el estadio de cuatro a ocho blastómeros, la transcripción y la traducción están desacopladas. Si bien hay transcripción de los genomas paterno y materno, estos mensajeros no son traducidos. Durante esta etapa, los ribosomas sólo sintetizan proteínas empleando como templados a RNA mensajeros de origen materno, a pesar de la creciente acumulación de mensajeros de origen cigótico. Esta discriminación entre RNA

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

mensajeros del ovocito y del cigoto, se logra gracias a la expresión de proteínas como MSY2 (por sus siglas en inglés, *murine Y-box protein*), que se unen en forma específica a los RNA mensajeros generados en el ovocito. El cigoto sólo se vuelve autónomo cuando el genoma diploide al final cobra capacidad transcripcional y traduccional; sólo entonces se inicia la expresión de las proteínas codificadas por los mensajeros cigóticos. De forma simultánea, se degrada la proteína MSY2 y se elimina a todos los mensajeros que se originaron en el ovocito.

Todo esto implica que los primeros pasos del programa de desarrollo del embrión, como son las primeras divisiones celulares, en realidad comienzan bajo la dirección de RNA mensajeros y de proteínas originados en el ovocito, y por tanto de origen sólo materno. En el humano, el genoma cigótico empieza a dirigir el desarrollo embrionario después del estadio de ocho blastómeros.

CRECIMIENTO DEL EMBRIÓN

La primera fase de la embriogénesis se caracteriza por una rápida secuencia de divisiones mitóticas, que siguen una variante del ciclo celular somático denominada ciclo celular embrionario. Los ciclos celulares embrionarios se distinguen por carecer de las fases G1 y G2 (figura 2-3). En particular, la falta de fase G1 da como resultado que no haya crecimiento celular y la acción de los ciclos celulares embrionarios divide al citoplasma del cigoto en un gran número de blastómeros. Después de cuatro divisiones, cuando hay 16 células, se constituye la mórula, que después de compactase se transforma en una blástula, caracterizada por la creación de un espacio en su interior. La blástula está constituída a plenitud cuando ha habido seis divisiones y se alcanza el estadío de 64 células. En el humano y otros mamíferos, las células externas corresponden al trofoblasto, el primer tipo celular que presenta diferenciación terminal y sólo da origen a las membranas del corion. En el interior se encuentran cerca de 13 células, correspondientes a las células de la masa interna, que a su vez están cubiertas por las células del epiblasto. Sólo las células de la masa interna dan origen a todas las estructuras del embrión; estas células ya no se consideran totipotenciales sino pluripotenciales, ya que si bien pueden dar origen a células del ecto-, endo- y mesodermo, ya no pueden dar origen a las células del trofoblasto. El mantenimiento de este estado pluripotente de las células de la masa interna del epiblasto depende de la expresión de factores de transcripción, como Oct4, Stat3 y Nanog, cuya actividad conjunta mantiene el estado indiferenciado. Después de alrededor de 50 divisiones mitóticas sucesivas, el feto cuenta con 1.13×10^{15} (mil ciento trece billones) de células y está formado en su totalidad.

GENES REGULADORES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO

Estos genes controlan los aspectos fundamentales del desarrollo, tales como la segmentación del blastocito y del embrión. Las proteínas que codifican son factores de transcripción

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

que controlan la actividad transcripcional de múltiples genes durante la diferenciación celular temprana. La mayor parte de las mutaciones de estos genes son dañinas, al producir defectos enzimáticos o de interacciones proteicas que afectan procesos de señalización. A este grupo de genes se les denomina genes homeóticos, del griego *homeo*, que significa "parecido". El término homeótico fue acuñado por el genetista William Bateson en 1894 y se refiere al desarrollo de estructuras normales en lugares del cuerpo que no les corresponde, como por ejemplo patas en lugar de antenas en la cabeza de la *Drosophila melanogaster*, como consecuencia de una mutación en uno de estos genes.

La gran variedad en la forma y tamaño de los diferentes animales podría interpretarse en el sentido de que los procesos genéticos que controlan el desarrollo embrionario en las diferentes especies fueran distintos y, sin embargo, no es así. En otras palabras, los genes que regulan el crecimiento, desarrollo y secuencia de aparición de las diferentes estructuras corporales básicamente son iguales en mamíferos, como el hombre o el ratón; en insectos, como la mosca de la fruta; o en gusanos, como C*aenorhabditis elegans* y otras especies; incluso en plantas, esta misma familia de genes determina la posición de las partes florales. Tan es así que ahora que la mayor parte de los genes reguladores del desarrollo de las especies inferiores han sido identificados como prácticamente iguales a los del hombre, es factible establecer la posible función que juegan en el desarrollo humano, y establecer las similitudes entre las anormalidades del desarrollo en otras especies y en el hombre.

La identificación y caracterización de los primeros genes homeóticos reveló la presencia de una secuencia de 180 pares de bases muy conservada entre ellos, que representa una secuencia común a todos los genes homeóticos y a la que se ha denominado caja homeótica u "homeobox". Esta secuencia codifica para 60 aminoácidos, que adquieren una conformación característica de hélice-asa-hélice, o HLH por sus siglas en inglés (*helix-loop-helix*), donde la primera hélice corresponde al dominio de unión al DNA. A esta estructura HLH se le denomina también homeodominio. Cuando se emplearon las secuencias identificadas en la *homeobox* de *Drosophila melanogaster* como sondas para buscar secuencias parecidas en otras especies, se descubrió que organismos tan diferentes como ranas, ratones y humanos también tenían estos genes, denominados *HOX*. Hasta ahora se han identificado cuatro grupos de genes homeóticos que están presentes en la mayoría de los vertebrados, incluyendo el ratón y el hombre. Cada uno de los cuatro grupos se identifica con letras de la A a la D; a su vez, cada grupo de genes homeóticos presenta hasta 13 genes (figura 2-11). A pesar de la ubicuidad de los cuatro grupos de genes homeóticos en algunos vertebrados hay variaciones en su organización: en organismos como el pez cebra hay siete grupos en lugar de cuatro y en los miembros del grupo de las mantarrayas se han identificado ocho grupos en lugar de cuatro. En la actualidad se ha llegado al acuerdo de que los cuatro grupos de genes homeóticos presentes en mamíferos se denominan A, B, C y D y sus loci se designan de manera numérica, según su localización física, por ejemplo A1, A2, A3…; B1, B2, B3… etc. (figura 2-11). Parece ser que este grupo de genes deriva de un agregado ancestral que constaba de 13 genes, aunque hoy en día existen agregados que carecen de uno o varios de estos 13 genes. Los grupos de *HOX* humano del *HOX*A al *HOX*D, se encuentran localizados, de manera respectiva, en los cromosomas 2, 7, 12 y 17. A la similitud de las secuencias del DNA, como la que se presenta en el homeodominio de los genes homeóticos de diferentes especies, se le dice homología y a los genes como *HOX*A de humano y *HOX*A de ratón se les conoce como genes homólogos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Genes homeóticos en Drosófila

Eje	Anterior											Poster
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	lab	pb		Dfd	Scr	Antp	Ubx	abdA	AbdB			

Genes homeóticos en mamíferos

Eje	Anterior											Poster
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HoxA	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7		A9	A10	A11	
HoxB	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9			
HoxC				C4	C5	C6		C8	C9	C10	C11	C12
HoxD	D1		D3	D4		D6		D8	D9	D10	D11	D12

Figura 2-11. Esquema de la distribución de la familia de genes homeóticos en vertebrados (parte inferior de la tabla), comparados con su distribución en *Drosophila melanogaster*. En *Drosophila* no se encuentran todos los miembros de la familia y se identifican con una nomenclatura distinta a las familias A, B, C, D de vertebrados.

En los vertebrados hay 39 genes homeóticos y tienen en común una secuencia de DNA de 183 pares de bases, que codifican para una proteína de 61 aminoácidos. Las proteínas codificadas por estos genes funcionan como factores de transcripción capaces al unirse a la región que controla la expresión de sus genes blancos. La secuencia de DNA a la que se une un factor de transcripción como estos se le denomina elemento de respuesta. Estas proteínas tienen tres regiones: a) una variable, que es diferente en los 39 factores de transcripción que conforman a esta familia en vertebrados; b) una región de bisagra, que conecta la región variable con la tercera región, y c) el homeodominio, que tiene una estructura de hélice asa hélice, donde una de las hélices es la que se une al elemento de respuesta.

En el desarrollo del embrión participan tres tipos de genes: a) los de origen materno que especifican la polaridad del embrión tanto en el eje anteroposterior como en el dorsoventral; b) segmentarios, que dividen al embrión primitivo en varios segmentos y subsegmentos, dándoles orientación sobre los ejes anteroposterior y dorsoventral preestablecidos, y c) homeóticos, que determinan la estructura y función de cada uno de los segmentos previamente establecidos del embrión.

El ratón es un modelo animal ideal para estudiar los genes que controlan el desarrollo temprano en la especie humana, por su homología, con la ventaja de que como en el ratón el desarrollo se lleva a cabo en un periodo mucho más corto, el análisis se simplifica. La genética molecular ha facilitado la manipulación del genoma del ratón, permitiendo explorar las funciones de los genes del desarrollo en los mamíferos. En resumen, el proce-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

dimiento consiste en obtener el RNA mensajero del gen de interés y hacer una copia del mismo en DNA, al que se denomina DNA complementario. Sobre este DNA complementario se generan cambios en su secuencia de nucleótidos, como mutaciones puntuales y/o deleciones. El DNA complementario alterado se incluye dentro de un DNA circular de origen bacteriano, que sirve como vehículo para introducirlo como transgen al ovocito de la hembra de ratón. Este DNA se incorpora al genoma del ovocito y así se generan óvulos con el transgen integrado. Utilizando una estrategia similar también es posible inutilizar la función de un gen al eliminarlo o interrumpir su secuencia por medio de técnicas basadas en la recombinación. Cuando el óvulo es fecundado y se crea un cigoto, y más tarde un embrión transgénico, es posible observar los efectos de estas mutaciones sobre el desarrollo. Así se pueden generar organismos con ganancia (organismostransgénicos) o pérdida de función (organismos "*knock out*" o con deleción homóciga) del gen de interés. Todos estos descubrimientos relacionados con los genes que controlan el desarrollo en los organismos inferiores han revolucionado el estudio de las malformaciones en la especie humana y estrechado los lazos que unen a la medicina clínica con la ciencia básica.

Con el empleo de animales transgénicos o con deficiencia homóciga ha sido posible observar qué ocurre cuando se altera la función normal de los genes homeóticos, lo que ha aportado información valiosa sobre los defectos al nacimiento y las malformaciones congénitas en el hombre, y promete ser de utilidad en la reconstrucción tisular y en la ingeniería de tejidos.

Por ejemplo, el gen *HoxB13* juega un papel central en el crecimiento de la próstata ventral. Cabe mencionar que el estudio detallado de los efectos de la disfunción de este gen lo han asociado con la presencia de cáncer de próstata. Mutaciones en *HOX7* se relacionan con el desarrollo del síndrome de Pierre Robin y de Wolf-Hirschhorn, y mutaciones en *HoxD4* se vinculan con leucemia linfoblástica y malformaciones del esqueleto, como la fusión de vértebras lumbares y la aparición de costillas cervicales. El estudio de mutaciones de otros factores de transcripción, ajenos a la familia de los genes homeóticos, pero que también presentan homeodominios, como los genes *Nkx2.1*, *Pdx1*, *Shox1* o *Pitx2*, ha revelado su participación en el desarrollo de órganos específicos. *NKx2.1*, por ejemplo, es un gen maestro en el desarrollo del pulmón. *Pdx1*, que controla el desarrollo normal pancreático, ha sido asociado con la diabetes tipo uno. *Shox1* es el responsable de una talla corporal reducida, y su disfunción se manifiesta en el síndrome de Turner y en la discondrosteosis de Leri-Weill. Mutaciones en *Pitx2* se tienen que ver con el síndrome autosómico dominante de Axenfeld-Rieger, que se caracteriza por defectos en la segmentación ocular, hipoplasia dental, dismorfismo cráneofacial y anormalidades umbilicales.

GENÉTICA DE POBLACIONES

A principios del siglo XX y casi de forma simultánea, el matemático británico Godfrey Hardy y el médico alemán Wilhelm Weinberg describieron un modelo matemático que permite explicar cómo se comportan los genes en las poblaciones, lo cual se conoce como la ley de Hardy-Weinberg.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

LEY DE HARDY-WEINBERG

Esta ley establece: a) que con independencia de qué tan raro sea el genotipo homocigoto para un gen recesivo (AA o aa), la proporción de individuos de la población con un genotipo heterocigotos (Aa) es elevada de forma sorprendente, y b) que la frecuencia de los genotipos (AA, Aa y aa) permanece inmutable a través del tiempo, siempre y cuando exista panmixia, es decir, cuando el genotipo de un individuo no interviene en la selección del cónyuge y que los genes en cuestión no están sometidos a la acción de fuerzas selectivas, como la selección natural, cuyo sustratos son la mutación, la mezcla génica y la deriva genética. Para ilustrar el primer punto sobre la frecuencia de los heterocigotos Aa, en relación con la de los homocigotos AA o aa, para el mismo gen se puede plantear el siguiente ejemplo: si la frecuencia de los homocigotos (AA o aa) es de 1 en 100 (0.01), 1 en 1 000 (0.001) y 1 en 1 000 000 (0.000001), la frecuencia de los heterocigotos (Aa) es de manera aproximada 1 en 5 (0.20), 1 en 50 (0.02) y 1 en 500 (0.002), respectivamente. La comprobación matemática de que la frecuencia de los genes es inmutable a través del tiempo se puede observar en el cuadro 2-3, donde se puede apreciar que la frecuencia

Cuadro 2-3. Comprobación matemática de que las frecuencias génicas para un par de alelos A y a permanecen inmutables a través del tiempo

	Posibles matrimonios (los padres)	Frecuencia génica en la pareja	Frecuencia en los descendientes (los hijos)		
			AA	Aa	aa
1)	AA x AA	p^4	p^4	–	–
2)	Aa x AA	$2p^3q$ $= 4p^3q$ $2p^3q$	$2p^3q$	$2p^3q$	–
3)	AA x aa aa x AA	p^2q^2 $= 2p^2q^2$ p^2q^2	–	$2p^2q^2$	–
4)	Aa x Aa	$4p^2q^2$	p^2q^2	$2p^2q^2$	p^2q^2
5)	Aa x aa aa x Aa	$2pq^3$ $= 4pq^3$ $2pq^3$	–	$2pq^3$	$2pq^3$
6)	aa x aa	q^4	–	–	q^4

En la tercera columna se encuentra la frecuencia génica de los padres, que siempre es igual a suma de las columnas 4, 5 y 6, que muestran la frecuencia génica en los hijos. En los padres, la frecuencia de AA = p^2, la frecuencia de Aa = $2pq$ y la de aa = q^2. Las frecuencias son las mismas en los hijos: por ejemplo, en ellos la frecuencia de AA = $p^4 + 2p^3q + p^2q^2$, lo que es igual a $p^2(p + q)^2$ y considerando que $(p + q) = 1$, la expresión se simplifica a p^2. Algo similar se puede plantear para los hijos heterócigos Aa o para los hijos homócigos aa

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

génica de los padres (3ª columna) es igual a la suma de las frecuencias génicas en los hijos (4ª, 5ª y 6ª columnas). En caso de que el lector quiera profundizar en el tema, se recomienda la obra de Alan H. Emery.

CÁLCULO DE FRECUENCIA GÉNICA

El caso más sencillo es de una característica que esté determinada por la acción de un par de alelos del mismo gen A y a (los genes se escriben en cursiva, no así los genotipos ni los fenotipos). Hay tres genotipos posibles AA, Aa y aa, cuya suma es la unidad, ya que constituyen el total de la población. Si a la frecuencia del alelo A se le llama p y a la frecuencia del alelo a se le llama q, la suma de ambas frecuencias es también la unidad ($p + q = 1$). La proporción de cada uno de los genotipos posibles (AA, Aa y aa), con independencia de la frecuencia relativa de p y de q, siempre es de p^2 para homocigoto AA, $2pq$ para los heterocigotos Aa y q^2 para homocigotos aa. Como ya se señaló, la suma de estas tres frecuencias genotípicas es igual a 1 y la expresión algebraica es $(p + q)^2 = 1$. Si se trabaja con un sistema de tres alelos: a, b y c, la frecuencia de los genotipos —si p es la de a, q la de b y r la de c— es de $(p + q + r)^2$. Si se tiene un sistema con más genes, sólo se expande la ecuación.

El objetivo de calcular la frecuencia genotípica de un marcador genético particular suele ser el de comparar los resultados con los de otras poblaciones. Es posible reconocer los tres genotipos (MM, MN y NN), ya sea en un nivel de proteína o de secuencia de DNA, sin embargo, el advenimiento de la biología molecular y el conocimiento de la secuencia del genoma humano han sustituido casi por completo el uso de anticuerpos. La aproximación molecular se basa en la obtención de DNA genómico, por lo general de leucocitos de sangre periférica, a partir del cual se amplifica la región de DNA que permite distinguir un alelo del otro a través de una reacción de amplificación (PCR por sus siglas en inglés: *polymerase chain reaction*); este procedimiento se explica con mayor detalle en el capítulo 3. Los alelos se pueden distinguir por la presencia diferencial de secuencias que son reconocidas por enzimas que cortan el DNA, denominadas enzimas de restricción. De manera alternativa se analiza la migración diferencial de DNA de cadenas sencillas cuando hay pequeñas diferencias en secuencia (SSP) o bien se identifican las variantes por secuenciación directa del producto de DNA amplificado.

Cuando es posible identificar a ambos alelos se divide a la población en estudio en tres tipos de personas: MM MN y NN; por cuenta génica se averigua cuántos genes M y N hay en la población, tomando en cuenta que los individuos MM tienen dos genes M, los MN un gen M y otro N, y que los NN tienen dos genes N. En este caso se suman todos los genes, y por la simple regla de tres se establece la proporción de uno y otro. Cuando es posible calcular la frecuencia de p y q por el método de cuenta génica, se procede a calcular con las cifras obtenidas en la población estudiada las frecuencias esperadas en teoría de los tres genotipos y se comparan con las observadas. De no haber diferencias significativas entre ambas, se concluye que la población está en equilibro de Hardy-Weinberg para esa característica. En ocasiones excepcionales, la reacción de amplificación por PCR no es efi-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciente para una región de DNA, o un alelo se amplifica con mayor eficiencia que el otro. En estos casos no es posible calcular de forma directa la frecuencia génica ni establecer si la característica estudiada está o no en equilibrio.

HERENCIA Y AMBIENTE

Todas las características de los organismos vivos, tanto normales como anormales, resultan de la interacción entre la estructura genética y el ambiente.

Para la determinación de algunas características, los factores más importantes son los hereditarios y para otras los ambientales, aunque por lo general la interacción de ambos determina el fenotipo. Como ejemplos se analizará la galactosemia, enfermedad hereditaria, y el paludismo, cuyo origen se tiene en el medio ambiente..

La galactosemia afecta la posibilidad de aprovechar la galactosa, uno de los dos carbohidratos presentes en la lactosa, el azúcar de la leche. Se manifiesta en forma recesiva con una frecuencia de 1 por cada 60 000 nacimientos y se asocia con mutaciones en la vía metabólica de la galactosa de Leloir. La forma más común o clásica se debe a una deficiencia total de la actividad de la enzima galactosa-1-fosfato-uridinil transferasa o GALT, cuyo gen está en el brazo corto del cromosoma 9 (9p13). Las otras dos formas menos frecuentes de galactosemia se deben a la falta de la galactosa cinasa o GALK1, ubicada en el cromosoma 17 (17q24), que corresponde a la galactosemia tipo II o a una deficiencia de la UDP-galactosa-4-epimerasa o GALE, ubicada en el cromosoma 1 (1p36/p35), responsable de la galactosemia tipo III. Este trastorno bioquímico produce graves anomalías clínicas, como daño hepático, cataratas, retraso mental o incluso la muerte del lactante, por la excesiva acumulación de la galactosa o galactosa-1-fosfato. Sin embargo, si el individuo que porta una deficiencia homóciga para cualquiera de estos tres genes no ingiere galactosa ni lactosa desde el nacimiento entonces se desarrolla de manera normal, ya que la única fuente de galactosa en la dieta es la leche (cuadro 2-4). Así, para que se manifieste la enfermedad, es necesario que los individuos predispuestos de forma genética a desarrollar la dolencia reciban del ambiente el elemento que en ellos en particular evoca una condición patológica, en este caso, la leche.

El paludismo o malaria es un padecimiento infecto-contagioso que se presenta en más de 200 millones de personas y causa cerca de 1 millón de muertes cada año en África, Asia y Sudamérica. Diferentes especies del parásito intracelular del género *Plasmodium* se transmiten a través de la picadura del mosquito hembra de distintas especies del género *Anopheles*, infectando células hepáticas y eritrocitos. En África, el principal causante de la enfermedad es el *Plasmodium falciparum* y el *Plasmodium ovale*: en Asia, el *Plasmodium knowlesi*; mientras que en América predomina el *Plasmodium vivax*, además del *Plasmodium malariae*, que se encuentra en todo el mundo. La infección de los eritrocitos por *Plasmodium vivax* depende de que éstos expresen en su superficie alelos específicos del antígeno Duffy, que define uno de los grupos sanguíneos humanos. El gen codifica para una glicoproteína de membrana, localizado en el cromosoma 1 (1q22/q23), que también es denominado DARC por sus siglas en inglés (*Duffy antigen receptor for chemokines*). Este gen es polimórfico, con múltiples alelos como las formas codominantes Fy^a y Fy^b, que

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 2-4. Interacción entre la estructura génica y el ambiente en la manifestación de dos enfermedades, una con predominancia genética y la otra ambiental

Enfermedad	Etiología	Componente genético	Factor ambiental
Galactosemia	Genética	Estado homocigoto para un gen recesivo que afecta el adecuado metabolismo de la galactosa azúcar presente en la leche: la galactosa cinasa (GALK), la galactosa-1P-uridinil-transferasa (GALT) y la UDP-galactosa-4-epimerasa GALE	Ingestión de lactosa en la leche o ingestión de alimentos con galactosa
Paludismo	Ambiental	Presencia de los alelos Fy^a o Fy^b de la glicoproteína que determina el grupo sanguíneo Duffy y que sirve como receptor de membrana para que el *Plasmodium vivax* entre al citoplasma de los eritrocitos	Infección por *Plasmodium vivax*

codifican para los antígenos Fya y Fyb de manera respectiva, que difieren entre sí por un SNP (125G/A, que produce un cambio de aminoácido G42D); también existen los alelos Fy3, Fy4, Fy5 y Fy6, que son menos frecuentes. Considerando sólo los alelos mayoritarios, hay cuatro genotipos posibles: $Fy^{(a+/b+)}$, $Fy^{(a+/b-)}$, $Fy^{(a-/b+)}$ y $Fy^{(a-/b-)}$. Los primeros tres corresponden a fenotipos Duffy positivos y son susceptibles a infección por *Plasmodium vivax*, mientras que el último se considera Duffy negativo y es resistente a la infección. El genotipo $Fy^{(a-/b-)}$ resulta de una mutación puntual -33T/C en la región reguladora y afecta la unión del factor de transcripción GATA, por lo que no hay expresión de esta glicoproteína en la membrana de los eritrocitos de estos individuos. Este grupo sanguíneo se caracteriza por una distribución étnica muy peculiar: el fenotipo Duffy positivo está presente sólo en el 7% de las personas de raza negra y en cambio se encuentra en el 80% de las poblaciones amerindias y caucásica, y también es frecuente en la población asiática. Así, para que se presente la enfermedad en los individuos genéticamente predispuestos es necesario que se expongan al elemento ambiental, que en este caso es el agente infeccioso *Plasmodium vivax*.

Estos dos ejemplos resaltan la importancia de interacción entre la estructura genética y el ambiente y muestran cómo la predisposición genética depende de la oportunidad de interaccionar con un componente del medio ambiente para que se manifieste la enfermedad. Esta situación subraya la importancia del consejo genético, ya que si se conoce la constitución genética del individuo es posible una intervención profiláctica, en donde controlar el medio ambiente puede prevenir la aparición del padecimiento.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 3

Estructura, función y análisis del material genético

COMPONENTES ESTRUCTURALES DE LA CROMATINA

Los cromosomas están formados por una combinación de polímeros de ácido desoxirribonucleico (DNA) asociados con una variedad de proteínas que contribuyen tanto a mantener su estructura como a regular su función. A esta combinación de DNA y proteínas se le denomina cromatina, término que ha evolucionado desde su origen acuñado para distinguir al material que se tiñe en el núcleo.

El 50% de los componentes proteicos de la cromatina es estructural, entre el que destacan las histonas, aunque también hay proteínas reguladoras como factores de transcripción, co-activadores y co-represores, junto con una colección de enzimas que modifican al DNA y a las histonas. La composición de esta diversidad de proteínas asociadas con el DNA varía dependiendo de la región del cromosoma, del tipo de célula analizada y de los estímulos a los que están sometidas las células. Muchas de estas proteínas participan en una compleja red de procesos que controlan la estructura de la cromatina y la expresión de los genes.

La función primaria de los genes es dirigir la síntesis de proteínas y RNAs con una variedad de funciones que en conjunto definen el fenotipo de una célula y, en consecuencia, del individuo.

DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La figura 3-1 esquematiza el flujo de información genética en un nivel celular, donde la información fluye del DNA al RNA y a la proteína. A esta secuencia de procesos se le llama también "el dogma central de la biología molecular". El primer paso del flujo de información es la transcripción. En este proceso, la información almacenada en el polímero de DNA se traslada a un polímero de RNA. El segundo paso es la traducción, denominado así porque los datos contenidos en el código genético del RNA se traduce al código de aminoácidos, que permite construir proteínas al unir los aminoácidos en el orden codificado en el DNA.

Cada vez que la célula se va a dividir, el DNA se duplica por medio del proceso de replicación. Es importante recordar que no todos los genes codifican información para formar proteínas, muchos genes dan origen a moléculas de RNA que tienen función, como son los RNAs ribosomales; los RNAs de transferencia; RNAs pequeños, como los que ayudan a remover intrones, y RNAs guía que ayudan a modificar a los RNA, como ocurre en los RNA ribosomales y de transferencia. Un grupo importante de RNAs funcionales son los micro-RNAs o miRs por sus siglas en inglés (*micro-RNAs*), que colaboran en el control de la expresión génica. Está por demás decir que mutaciones que afectan los genes que codifican para RNAs funcionales resultan en el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, se ha asociado la sobreexpresión de miR21 al desarrollo de cáncer de mama y la presencia de miR126 a la diabetes tipo 2. En muchas ocasiones, las mutaciones en genes que codifican RNAs funcionales son letales como ocurre con las mutaciones de RNAs de transferencia o en los RNAs ribosomales.

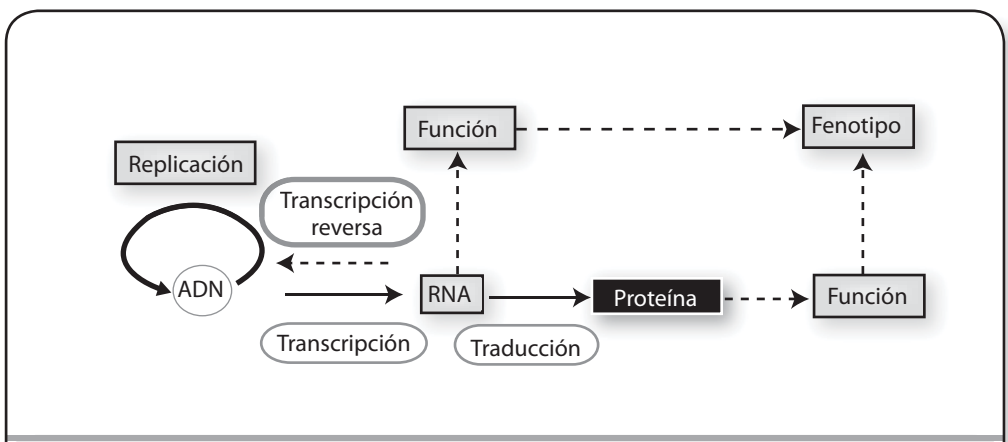


Figura 3-1. Dogma central de la biología molecular. Flujo de información del DNA a los RNAs y a las proteínas que determinan el fenotipo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el decenio de 1960-69, Howard M. Temin y David Baltimore descubrieron la retrotranscripción, con lo que se modificó el modelo del "dogma central" de la biología molecular. Con sus experimentos demostraron que un virus cuyo material genético está constituído sólo por RNA (retrovirus), codifica la información genética viral, que antes se pensaba sólo podía almacenarse en el DNA. Aislaron una enzima que puede sintetizar DNA, usando RNA como templado, con lo que describieron así a las transcriptasas reversas virales en 1970. Estas polimerasas tienen una función complementaria al de las RNA polimerasas que toman al DNA como templado para transcribirlo en RNA. Es interesante resaltar que los retrovirus primero transcriben su RNA en DNA, y que es este DNA el que sirve como templado para RNAs y proteínas virales en las células infectadas.

De todo lo anterior queda claro que el fenotipo celular depende de la información almacenada en el DNA y que una vez que esta información es decodificada se convierte en RNAs funcionales o en proteínas. Es importante recalcar que son estos productos génicos funcionales los que determinan el fenotipo celular y, en última instancia, el fenotipo de un organismo.

COMPONENTES ESTRUCTURALES DEL DNA

El DNA está constituido de cuatro diferentes nucleótidos, cada uno formado por tres componentes químicos: un fosfato (PO_4); un azúcar (la 2'-desoxiribosa); y una base nitrogenada que puede ser una purina, ya sea una adenina (A) o guanina (G), o bien una pirimidina, una timina (T) o una citosina (C). Cada 2'-desoxiribosa presenta un extremo 5' y un extremo 3', por lo que estos extremos se emplean para describir la dirección en que se ordenan los nucleótidos (figura 3-2).

Las bases nitrogenadas pueden formar puentes de hidrógeno en un código de apareamiento que define que una G sólo puede unirse a una C, mientras que una A sólo pude unirse a T. A este tipo de apareamientos entre bases nitrogenadas G/C y A/T se denomina "Watson y Crick", y resulta de la forma en que se pueden formar los puentes de hidrógeno entre las parejas G/C y A/T. La especificidad de los apareamientos tipo Watson y Crick está determinada por los grupos funcionales que sirven como donadores o aceptores de protones en la formación de los puentes de hidrógeno (figura 3-2).

LA DOBLE HÉLICE

Los nucleótidos que constituyen al DNA están ordenados uno tras otro formando dos cadenas de fosfatos y 2'-desoxirribosas unidos en forma alternada. Las cuatro bases nitrogenadas (G, A, T y C) están orientadas entre las dos cadenas de fosfato y 2'-desoxirribosa. En el genoma humano, cada cadena tiene cientos de miles de nucleótidos.

Por convención, las secuencias de ácidos nucleicos siempre se escriben en dirección 5' -> 3'. Cuando se escriben las dos cadenas de DNA, se entiende que la cadena supe-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

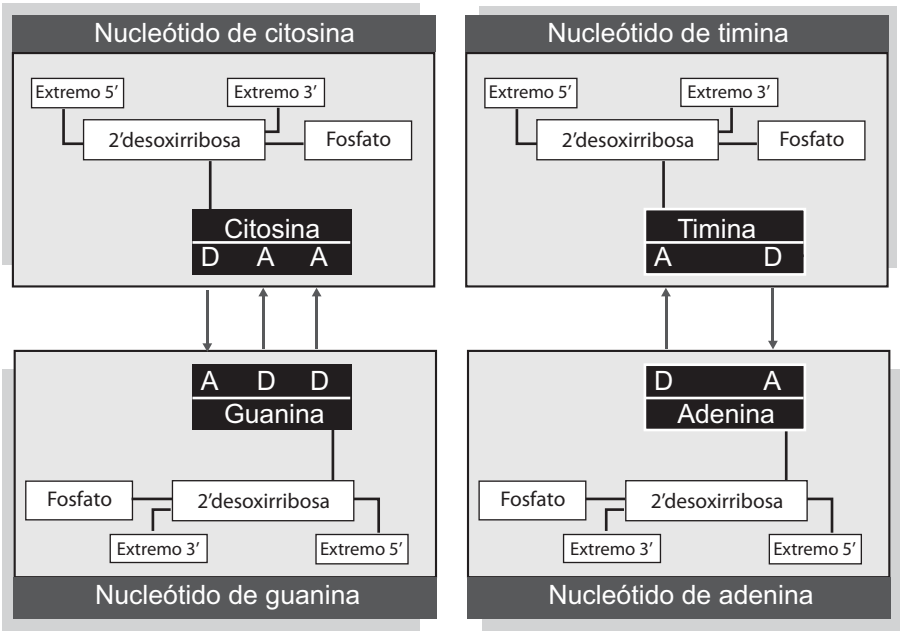


Figura 3-2. Los nucleótidos G, A, T y C son la base estructural del DNA. Relación entre las bases nitrogenadas, la 2'-desoxirribosa y el fosfato. Se destaca que las posiciones 5' y 3' se corresponden a los dos extremos de la 2-'desoxirribosa de cada nucleótido. Cada nucleótido tiene grupos funcionales que actúan como aceptores (A) o donadores (D) de protones que presentan una combinación única para formar puentes de hidrógeno indicados con flechas.

rior corresponde a la cadena sentido, por leerse de izquierda a derecha (5' -> 3') (figura 3-3). La secuencia de esta cadena también se conoce como "codificante", ya que tiene la misma secuencia que aparecerá en el RNA una vez transcrito, y codifica la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada en el gen. La secuencia inferior, en muchas ocasiones —como en las bases de datos en Internet— no se escribe y corresponde a la cadena antisentido, pues de manera formal debe leerse de derecha a izquierda. La secuencia de esta cadena se denomina "templado", debido a que sirve como "molde" para que la RNA-polimerasa pueda sintetizar al RNA. Ambas cadenas se mantienen unidas por los puentes de hidrógeno entre las bases, formando apareamientos Watson y Crick. Gracias a esta unión entre los nucleótidos de las dos cadenas complementarias, la longitud de un tramo de DNA se da en pares de bases (pb).

Además de que las dos cadenas de nucleótidos están dispuestas en forma antiparalela, se encuentran trenzadas formando una alfa hélice derecha que tiene casi diez pares

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

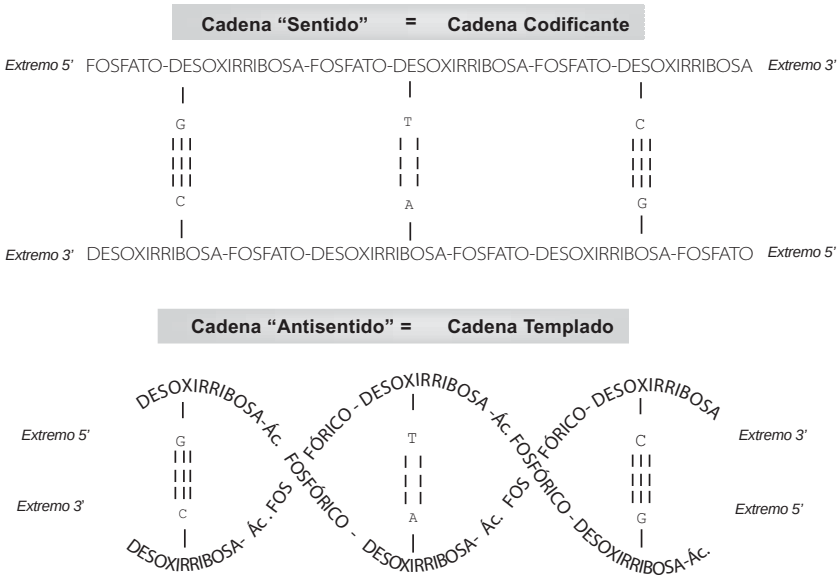


Figura 3-3. Esquema de la estructura del DNA. La cadena codificante con tres nucleótidos GAC está escrita en dirección 5' -> 3'. Por debajo está la secuencia anti-sentido, que se debe leer en sentido reverso GTC, para conservar la convención de lectura en dirección 5' -> 3'. Ambas cadenas están unidas por los puentes de hidrógenos entre las bases. La parte inferior muestra un esquema simplificado de la misma secuencia GAC, cuando las dos cadenas forman la doble hélice.

de bases por vuelta (figura 3-3). Las bases nitrogenadas son estructuras planas apiladas en el centro de esta alfa hélice. Los puentes de hidrógeno entre ellas le dan cohesión y estabilidad a la estructura helicoidal. Además, por la disposición espacial del enlace entre las bases nitrogenadas y las 2'-desoxirribosas al formarse la hélice, se generan dos surcos que corren a lo largo de la hélice. Uno de los surcos es más ancho que el otro, por tanto se designan como surcos mayor y menor. Todas estas son las características de la estructura propuesta para el DNA por James D. Watson y Francis Crick en 1953.

NUCLEOSOMAS Y FIBRAS DE 10 NM

La estructura funcional del DNA tiene, sin embargo, un nivel de complejidad mucho mayor al de la doble hélice extendida. Después de la doble hélice, el siguiente nivel de complejidad estructural está formado por 146 nucleótidos de la doble hélice que se enrollan

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

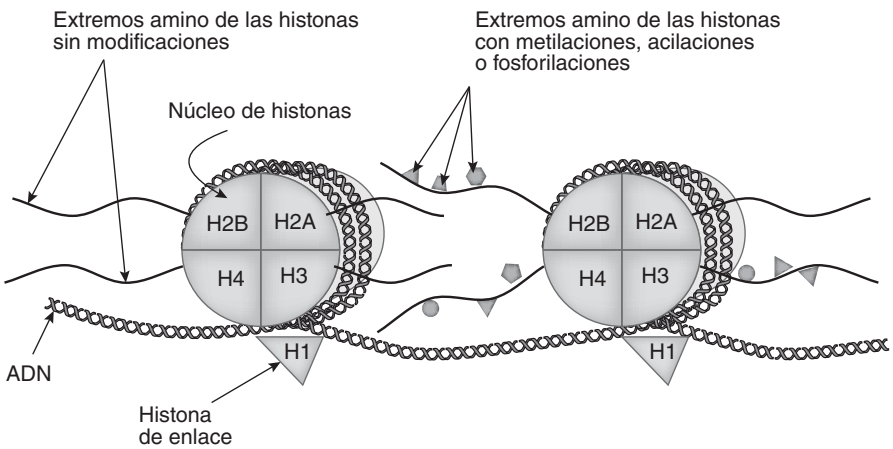


Figura 3-4. Estructura del nucleosoma. Se muestran dos nucleosomas con su núcleo de histonas rodeados por 1.7 vueltas de DNA y mantenidas en posición por la histona H1. El DNA internucleosomal es de longitud variable. Se esquematizan los extremos amino de las histonas, donde se presenta una variedad de modificaciones representadas por diferentes figuras geométricas (círculos, triángulos y hexágonos).

con 1.7 vueltas alrededor de un núcleo proteico de ocho histonas (2 x H2A, 2 x H2B, 2 x H3 y 2 x H4), que forma un ovillo llamado nucleosoma. Cada nucleosoma tiene unida una novena histona, que también se describe como una histona de enlace (histona H1), la cual previene que el nucleosoma se deslice o gire sobre el DNA (figura 3-4). Mientras que la cantidad de pares de bases por nucleosoma es fija, entre cada nucleosoma hay una cantidad variable de pares de base que oscila entre 15 y 55. Una cadena extendida de nucleosomas se parece a un collar de perlas con un diámetro de 10 nanómetros; esta conformación de la cromatina también se describe como la "fibra de 10 nm".

FIBRA DE 30 NM

Pero la estructura básica de la cromatina es aún más compleja y requiere de seis nucleosomas que se ordenan en forma helicoidal para dar origen a una fibra de 30 nanómetros (30 nm) de diámetro, también denominada solenoide (figura 3-5). Los seis nucleosomas presentan una variedad de conformaciones que pueden variar de un estado relajado a uno compacto. La conformación "relajada" o "abierta" permite que las proteínas reguladoras

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

y la RNA- polimerasa tengan acceso al DNA y por tanto representa a la cromatina con actividad transcripcional; la conformación "condensada" o "cerrada" dificulta el acceso de las proteínas reguladoras al DNA y por tanto habría represión transcripcional. La mayor parte de la regulación que determina la expresión o silenciamiento de un gen está determinada por la transición entre estructuras relajadas o compactas de la fibra de 30 nm.

FIBRA DE 840 NM

Las fibras de 30 nm forman grandes asas que contienen entre 50 y 100 vueltas de seis nucleosomas. En su base, estas asas se mantienen unidas a una matriz proteica por regiones denominadas MARs (por sus siglas en inglés, *matrix attachment regions*), que interaccionan con un grupo de proteínas denominadas MARBPs (*MAR binding proteins*) (figura 3-5). A la matriz proteica están asociadas muchas otras proteínas, como topoisomerasas, proteínas del grupo HMGs (por sus siglas en inglés, *high mobility group proteins*), nucleoplasmina, cohesinas y motores moleculares.

Las asas de la fibra de 30 nm están adosadas en sus bases al andamiaje de la matriz proteica y forman a su vez un filamento de 840 nm de diámetro constituido por rosetas integradas por 18 asas (figura 3-5). Estos filamentos de 840 nm corresponden a los filamentos que se pueden distinguir al microscopio electrónico de transmisión de los cromosomas mitóticos condensados.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

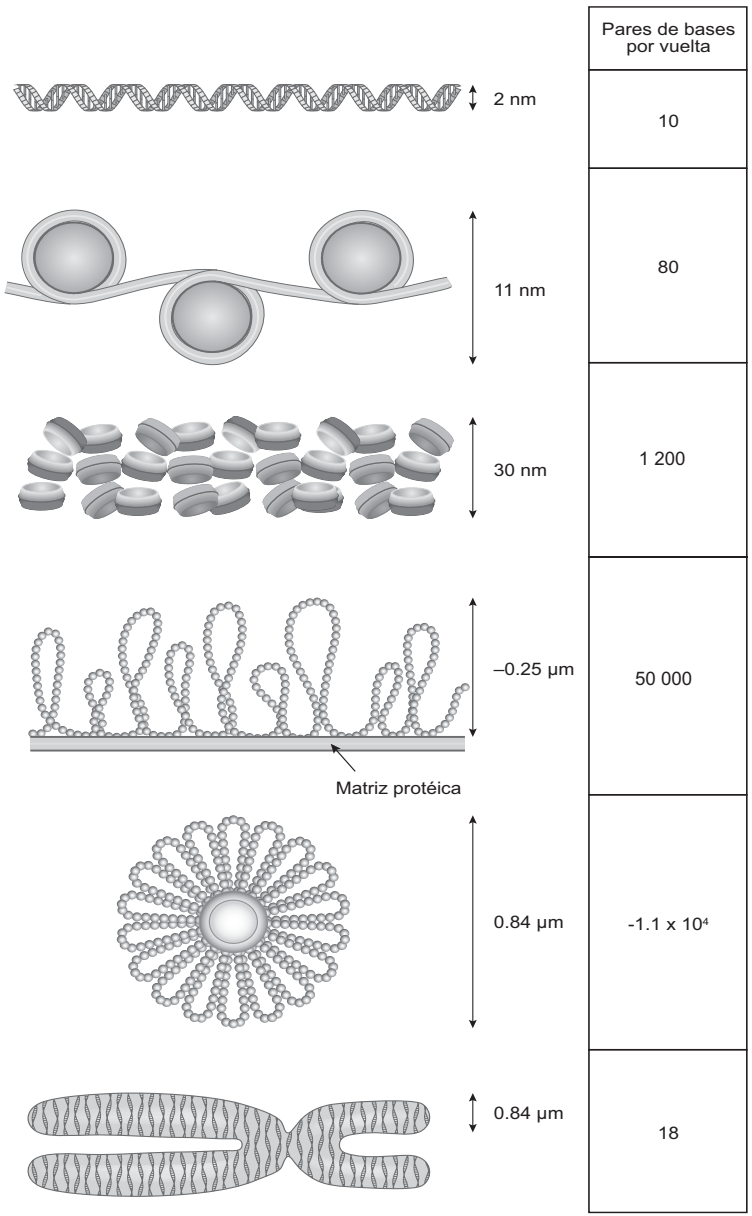


Figura 3-5. Diferentes niveles de estructuración del DNA. Se muestra la doble hélice con sus dos cadenas antiparalelas, la fibra de nucleosomas de 10 nm, la fibra de 30 nm con seis nucleosomas por vuelta, las asas que forman la fibra de 30 nm unidas en su base a una matriz proteica, las rosetas de 840 nm y un cromosoma condensado.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

EPIGENÉTICA

La información que determina la conformación relajada o compacta de la cromatina tiene que ver con modificaciones químicas que ocurren tanto sobre el DNA como en las histonas, y que influyen en forma determinante en que un gen se exprese o no. A continuación se revisarán estos dos sistemas o códigos epigenéticos, que se manifiestan como cambios en el estado de metilación del DNA y una serie de modificaciones bioquímicas en los extremos aminos de las histonas.

METILACIÓN DEL DNA

Además de las cuatro bases (guanina, adenina, timina y citosina), se han encontrado pequeñas cantidades de una diversidad de bases modificadas. Muchas de ellas se consideran producto de daño al DNA, como el caso de la **8-hidroxidesoxiguanina** que se genera por estrés oxidante, y por tanto la posición de estas bases modificadas en el genoma es diferente en cada célula y muy variable entre individuos. Otras modificaciones, por el contrario, como la metilación de citosinas en posición 5' en secuencias 5'CpG3', se presentan en las mismas posiciones y se reconocen como parte de un complejo código que contribuye a regular el estado de actividad o silenciamiento transcripcional.

La figura 3-6 muestra los dos estados, no metilado y metilado, de una secuencia (llamada dupla) 5'CpG3', donde la "p" se refiere al fosfato intermedio entre la citosina y la guanina. Existen ciertos segmentos de DNA ricos en secuencias CpGs, llamados "islas CpGs". El estado global de metilación en el genoma humano es dinámico, la figura 3-7 muestra cómo el estado de metilación cambia a lo largo de la ontogenia y tiende a ser mayor conforme las células están más diferenciadas. La presencia del grupo metilo en la citosina depende de la actividad de DNA-metil transferasas, mientras que su eliminación depende de las desmetilasas de DNA.

ESTADO DE METILACIÓN DEL DNA Y HETERO- Y EUCROMATINA

La mayor parte de las casi 30 000 "islas CpGs" del genoma humano están asociadas con las regiones de control en la mitad de los genes. Los límites 5' y 3' de las "islas CpGs" parecen ser las áreas relevantes donde una alta densidad de metilaciones se liga con cromatina condensada que corresponde a heterocromatina y carece de actividad transcripcional. Por el contrario, las "islas CpGs" con un bajo estado de metilación se vinculan con eucromatina y corresponden a genes que pueden ser transcritos o presentan una franca transcripción activa.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

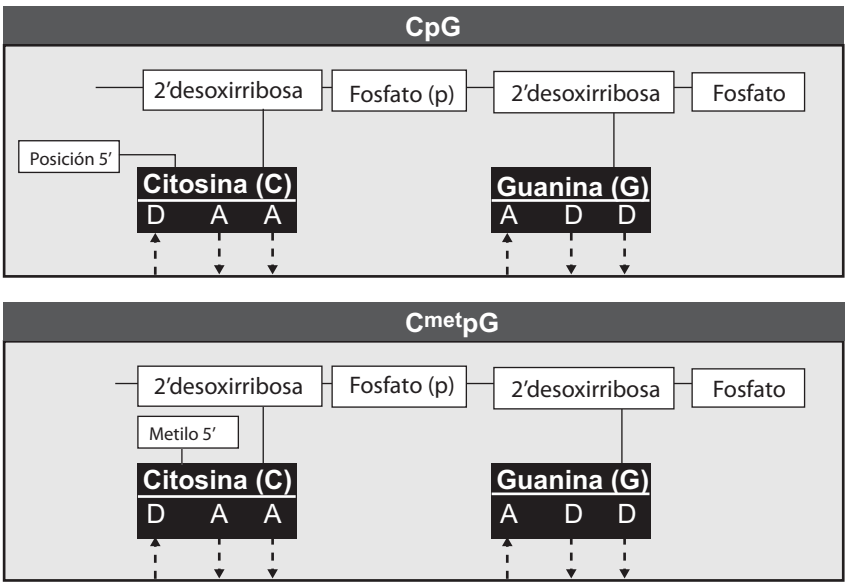


Figura 3-6. Citosinas metiladas. En la parte superior se muestra un esquema de la dupla CpG no metilada. En la parte inferior se tiene que la metilación de la citocina no interfiere con la formación de puentes de hidrógeno.

Al igual que las secuencias de los elementos de respuesta, algunas de las metilaciones en las duplas 5'GpC3' sirven como sitios de unión de una variedad de proteínas asociadas con el silenciamiento de la transcripción. Por ejemplo, la proteína MECP2 (del inglés, *methyl CpG binding protein 2*) pertenece a este grupo, y mutaciones que eliminan su función son responsables del síndrome de Rett.

CÓDIGO DE HISTONAS

El segundo componente del código epigenético está codificado en forma de modificaciones químicas sobre los extremos aminos de las histonas. En esta región, las histonas protruyen de los nucleosomas y hacen contacto con una diversidad de componentes de la cromatina (figuras 3-4 y 3-8). Todas estas modificaciones ocurren después de que las histonas han sido sintetizadas e incluso mientras forman parte de los nucleosomas. Este grupo de modificaciones postraduccionales incluyen la adición de grupos acetilos o metilos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

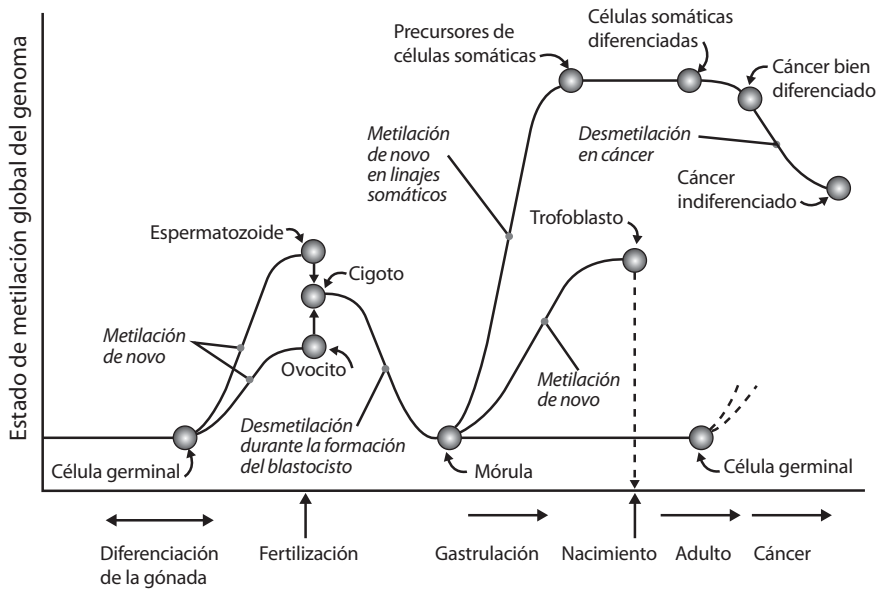


Figura 3-7. Cambios en el estado global de metilación del DNA en duplas CpGs del genoma humano a lo largo de su desarrollo. Los círculos representan estados en diferentes puntos del desarrollo normal. En la parte derecha se presentan los cambios en el estado global de metilación en cáncer.

a residuos de lisina; grupos metilo a residuos de arginina, y fosfatos a residuos de serina o treonina. Algunos residuos de lisina pueden ser mono-, di- o trimetilados, con efectos antagónicos (figura 3-9). Los residuos de arginina pueden recibir dos metilos, ya sea en forma simétrica o asimétrica. Las fosforilaciones en residuos de serina y treonina se asocian con procesos de mitosis y meiosis. Además, algunos residuos de lisina de las histonas H2A y H2B pueden recibir un pequeño péptido llamado ubiquitina (Ubq), lo que se vincula con actividad transcripcional. A la combinación de todas estas modificaciones químicas se les denomina "código de histonas". Si bien es claro que estas modificaciones se relacionan con condiciones de transcripción activa o inactiva, aún se desconoce con detalle su significado global. En la figura 3-9 se muestran algunos ejemplos de modificaciones que se asocian con estados de transcripción activa o inactiva. El estado de las modificaciones que constituyen el código de histonas cambia de forma continua y se concentra en las islas CpG ubicadas dentro de la región reguladora de un gen y en algunas zonas de la región estructural. Aún hace falta determinar con precisión cómo se interpreta la combinación de todas estas señales y, más aún, cómo se controla la actividad de las enzimas que añaden y remueven estas modificaciones.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

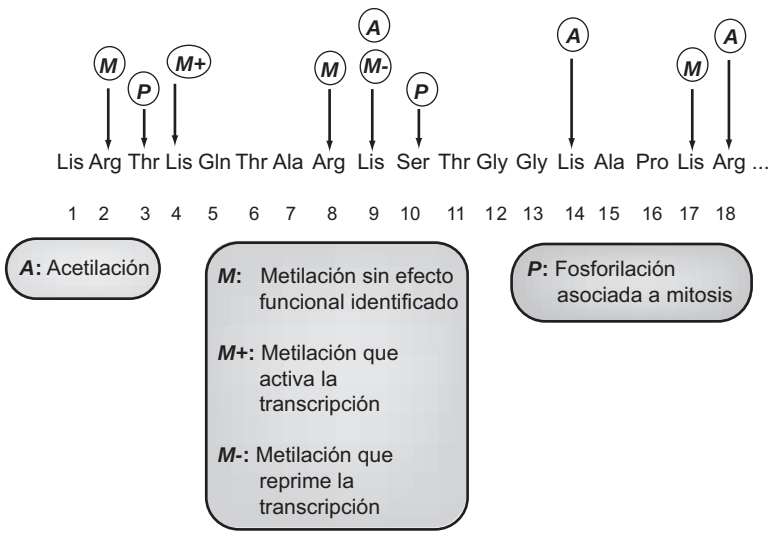


Figura 3-8. Modificaciones postraduccionales de la histona H3. Se muestran los primeros 18 aminoácidos de los 135 que constituyen el extremo amino de la histona H3. Los números indican su posición en la secuencia. En la parte superior se indican las modificaciones que se pueden encontrar. Lis: lisina; Arg: arginina; Thr: treonina; Gln: glutamina; Ala: alanina; Ser: serina; Gly: glicina; Pro: prolina.

GENÉTICA, EPIGENÉTICA Y ESTRUCTURA DEL DNA

En este punto vale la pena preguntar cómo es que la misma molécula de DNA puede contener información "genética" y "epigenética". Por una parte, la información genética radica en el apareamiento "Watson y Crick" entre A/T y G/C, y los dos y tres puentes de hidrógeno que de manera respectiva median esta interacción (figuras 3-2 y 3-3).

Como puede verse en la figura 3-6, la metilación en la posición 5' de la citosina no afecta la formación de sus tres puentes de hidrógeno y por tanto la marca epigenética que confiere la metilación no interfiere con la información genética codificada en los puentes de hidrógeno de la citosina con la guanina. La información genética está orientada hacia el interior del DNA, donde se forman los puentes de hidrógeno, mientras que la información epigenética está expuesta hacia el exterior, donde diferentes proteínas pueden reconocer la presencia o ausencia del grupo metilo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Histona	Residuo (abreviatura)	Modificación	Condición
H2A	Serina 1 (S1)	Fosforilación (P)	Mitosis y meiosis
H2B	Lisina 120 (K120)	Ubiquitinación (Ub)	Transcripción activa
H3	Ningún residuo	Sin modificación	Silenciamiento
H3	Lisina 9 (K9)	Mono-metilada (Me)	Transcripción activa
H3	Lisina 9 (K9)	Di-metilada (2Me)	Silenciamiento
H3	Lisina 9 (K9)	Tri-metilada (3Me)	Silenciamiento
H3	Lisina 27 (K27)	Tri-metilada (3Me)	Inactivación del X

Figura 3-9. Ejemplos del código de histonas, diferentes tipos de modificaciones sobre los residuos de lisina (K) o serina (S) y los distintos efectos transcripcionales a los que se asocian. El código de letras y números K9, K27 o K120 se refiere a la posición del residuo de lisina o de serina para el caso de S1.

METILACIÓN DEL DNA E IMPRONTA GÉNICA

En humanos, la expresión de un pequeño grupo de poco más de 30 genes depende de si son heredados del padre o de la madre. Los genes donde se da este proceso se encuentran agrupados en los cromosomas 6, 7, 11, 14 y 15. Se cree que el número de genes que se regulan por impronta génica aumentará cuando se comprenda mejor el mecanismo que lo regula. Dos regiones bien caracterizadas en humanos son una de un millón de pares de bases en el cromosoma 11 (11p15), que contiene siete genes que muestran impronta, incluyendo al gen del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 2 (IGF2) y al gen supresor de tumores H19, que codifica para un RNA que no se traduce a proteína, asociado con la tumorigénesis renal de Wilms y el síndrome de Beckwith-Wiedemann. La otra región de 2.3 millones de pb está ubicada en el cromosoma 15 (15p11-p13) con siete genes susceptibles a la impronta, que integran a los *loci* vinculados con los síndromes de Prader-Willi y Angelman. Es importante notar que el efecto de impronta génica está limitado a ciertos tejidos, por ejemplo, en el caso del gen de IGF2, los alelos maternos no se expresan en la mayoría de los tejidos, pero en cerebro y en hígado se expresan ambos.

Aunque el mecanismo preciso de la impronta génica aún se desconoce, sí es claro que implica la metilación de citosinas en duplas CpG y que la DNA metil transferasa tipo 1 juega un papel importante en el proceso. Como se ha visto, la metilación en duplas CpG se liga con cromatina condensada, heterocromatina y, por ende, con un estado de represión

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

transcripcional. En el proceso de impronta, la metilación se asocia con el silenciamiento de los alelos, como en el caso de los síndrome de Prader-Willi y Angelman; sin embargo, en otros casos, la metilación se relaciona con la expresión del alelo metilado, como ocurre con el gen de IGF2. Es interesante notar que una de las enzimas responsables de metilar al DNA, la Dnmt1, en óvulos es expresada con un exón adicional, lo que produce una enzima activa; mientras que en espermatozoides, la falta de este primer exón hace que el mensajero no se traduzca.

Es claro que la metilación juega un papel central en el proceso de impronta en humanos, pero aún queda por entenderse cómo es que puede tener efectos contrarios en dos genes, como ocurre con la represión transcripcional de H19 (tumorigénesis de Wilms y Síndrome de Beckwith-Wiedemann) o a la activación transcripcional, como en el caso de IGF2. El fenómeno de impronta y sus implicaciones clínicas se discuten con mayor extensión en el capítulo 10.

LYONIZACIÓN O INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

La evolución de cromosomas sexuales como el par X y Y en marsupiales y mamíferos impone un serio problema para las hembras, que por tener dos cromosomas X expresarían doble dosis de los productos génicos presentes en exclusiva en el cromosoma X. Uno de los grandes hallazgos de la citogenética fue la comprobación de la hipótesis planteada por la genetista británica Mary Frances Lyon en 1966, quien postulaba que para evitar doble dosis génica en las hembras de los mamíferos, uno de los cromosomas X debería ser inactivado en etapas muy tempranas del desarrollo del embrión. Esta inactivación se manifiesta por la presencia del corpúsculo Barr o cromatina X. En 1949, Murray L. Barr y Ewart G. Bertram demostraron la presencia de una estructura de cromatina en posición periférica del resto de la cromatina nuclear en todas las células de un embrión femenino. El corpúsculo de Barr aparece en los núcleos de las células del trofoblasto al décimo día después de la fecundación, y en los núcleos de las células del embrión al décimo sexto día cuando está formado por alrededor de 5 000 células. Es importante recalcar que la inactivación sólo ocurre en las células somáticas y no en las células germinales, ya que en éstas, los dos cromosomas X deben permanecer activos. La selección de cuál de los cromosomas X es inactivado ocurre al azar, de manera que en unas células es el cromosoma X de origen materno, mientras que en otras es de origen paterno. Si bien la inactivación de uno u otro es al azar una vez establecida, este estado inactivo se hereda a todas las células descendientes (figura 3-10). Es interesante notar que en comparación con los mamíferos, donde la inactivación del X es al azar, en los marsupiales la inactivación ocurre por impronta y por tanto siempre se inactiva al cromosoma X paterno.

La inactivación de X es un proceso epigenético de gran envergadura, que implica la compactación de la cromatina del cromosoma inactivado en todas las células de la mujer. Los genes maestros que determinan cuál de los dos cromosomas X es inactivado son Xist (*X inactive transcript*) y Tsix, que actúan como efectores positivos y negativos del proceso de inactivación, de manera respectiva. Ambos genes codifican para RNAs que no se tra-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

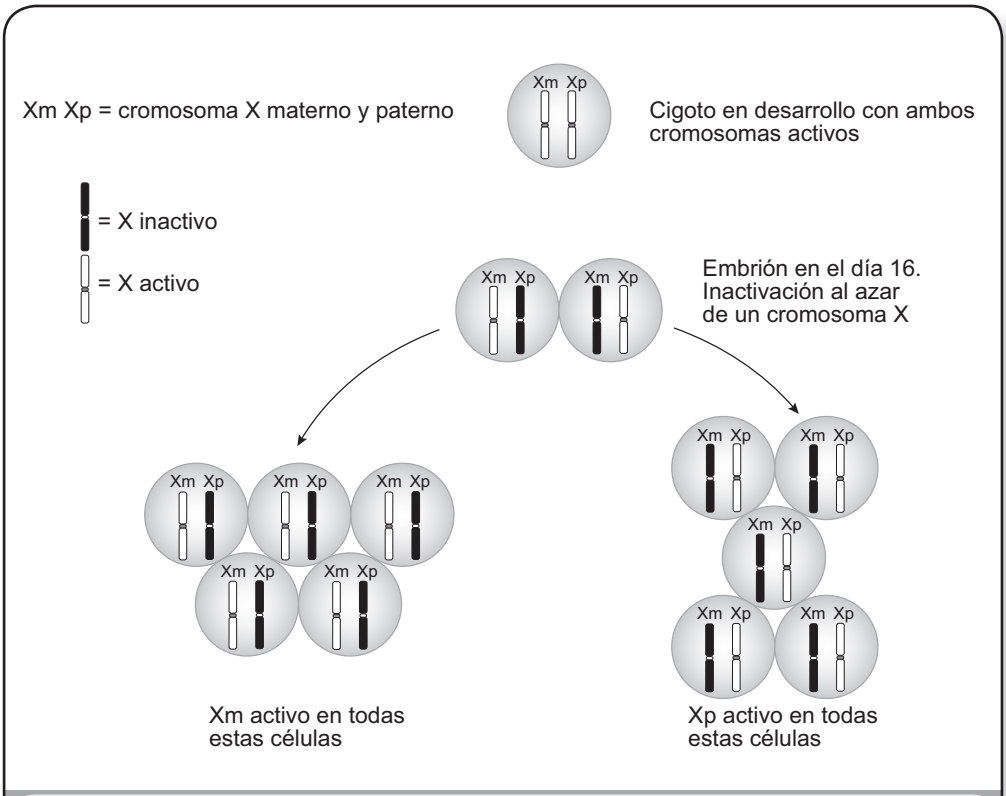


Figura 3-10. Procesos de inactivación o lyonización del cromosoma X. En el día 16 del desarrollo del embrión femenino se inactiva al azar en cada célula uno de los dos cromosomas X. Las células hijas mantienen inactivo el mismo cromosoma X generación tras generación.

ducen a proteínas, por lo que el RNA es responsable de sus efectos epigenéticos. Ambos genes se encuentran en el mismo *locus* del cromosoma X, en la región proximal del brazo largo; estos genes comparten el mismo *locus* gracias a que están codificados en cadenas complementarias del DNA y por tanto se transcriben en sentidos opuestos. El proceso de inactivación se basa en el hecho que el RNA de Xist se asocia de forma directa con la cromatina del cromosoma X del que es transcrito y termina por cubrir toda su superficie. Este RNA recluta enzimas que modifican las histonas, creando marcas epigenéticas de cromatina cerrada y motores moleculares que son responsables de compactar la cromatina. La expresión de Xist se mantiene apagada por dos mecanismos: uno depende de la expresión de Tsix y por lo tanto se considera una represión en "cis" por proceder del mismo cromosoma X; el otro es independiente de Tsix y depende de OCT4, SOX2 y NANOG, un grupo de genes que se ha asociado con el mantenimiento de células troncales. Este segundo mecanismo ocurre en "trans", ya que estos genes se encuentran en los cromosomas

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

6, 3, 12, de manera respectiva. La expresión de Xist debe sobrepasar un nivel umbral para que ocurra la inactivación y por tanto en el varón, donde sólo hay un cromosoma X, nunca se alcanza este nivel, previniendo que el único cromosoma X se inactive.

El mecanismo de inactivación también es sensible al estado físico del cromosoma X. Por ejemplo, si la célula es portadora de una alteración estructural, éste es el que se selecciona de manera preferente para su inactivación. En contraste, si un cromosoma X presenta alguna traslocación con un cromosoma autosómico, es el cromosoma X normal el que se inactiva; esta selección previene que los genes del autosoma queden inactivados, lo que resultaría en una monosomía somática parcial, que en la mayoría de los casos es letal. El mecanismo de inactivación también es sensible al número de cromosomas X presentes; así, si existen tres o más de ellos, la inactivación asegura que sólo uno permanezca activo.

A pesar de encontrarse inactivado, este cromosoma también se replica, aunque en la mitosis, el último de los cromosomas en ser replicado es el cromosoma X inactivo.

El cromosoma X inactivo permanece condensado durante la mayor parte de la interfase y es visible en el interior del núcleo en una proporción variable de células de la mayor parte de los tejidos de la mujer. Esta masa de cromatina periférica es diferente al resto de la cromatina que se tiñe de manera intensa, y se ve como un cuerpo plano y convexo unido a la superficie interna de la envoltura nuclear, con un diámetro aproximado de una micra. Los corpúsculos de Barr suelen verse en humanos al raspar la mucosa bucal o en neutrófilos de sangre periférica, donde están presentes en un 30 y 5% de las células, respectivamente. Estas diferencias se deben a que no todas las células se encuentran en la fase del ciclo celular, donde esta estructura es visible.

Una consecuencia de que la inactivación del X ocurra al azar es que los tejidos y órganos de la mujer son en realidad una mezcla de células o un mosaico fenotípico, donde algunas expresan los alelos paternos de los genes ubicados en el cromosoma X mientras que otras expresarán el alelo materno. Las proporciones relativas de estas células varían entre tejidos y órganos y, por supuesto, de mujer a mujer, incluso en gemelas monocigóticas. Este fenómeno da origen a la expresión variable de mutaciones en genes ligados al X, que en humanos se manifiesta en el síndrome de Turner (45X0), presente en mujeres donde sólo hay un cromosoma X; también parece ser un componente etiológico importante para el desarrollo de enfermedades autoinmunes, siempre más frecuentes en mujeres que en hombres.

Un excelente ejemplo del efecto de expresión alélica diferencial ligada al X se presenta en el color del pelaje de los felinos, cuyos genes se encuentran en el cromosoma X. Las gatas con pelaje de color carey tienen folículos pilosos con distintos colores, que resultan de expresar diferentes alelos para el color de pelaje en gatas heterocigotas; en ese caso, uno de los cromosomas X tiene el alelo que confiere el color jengibre y el otro el alelo que confiere el color negro. De forma curiosa, algunos gatos que tienen un complemento gonosómico XXY presentan el mismo fenómeno que las gatas en cuanto al color y manchas del pelaje, y esto se debe a que a pesar de tener dos cromosomas X, uno de ellos también se inactiva de forma aleatoria.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE UN GEN

Los genes son las unidades hereditarias del genoma y por tanto son los elementos funcionales del DNA que determinan el genotipo. Están constituidos por una región reguladora que precede a la región estructural, misma que contiene la información que genera RNA y proteínas (figura 3-11). La numeración de bases dentro de un gen inicia con la transcripción, que por lo general se identifica con una línea vertical y una flecha horizontal, que indica la dirección de transcripción. Las posiciones de la región reguladora reciben valores negativos, mientras que las de la región estructural tienen valores positivos.

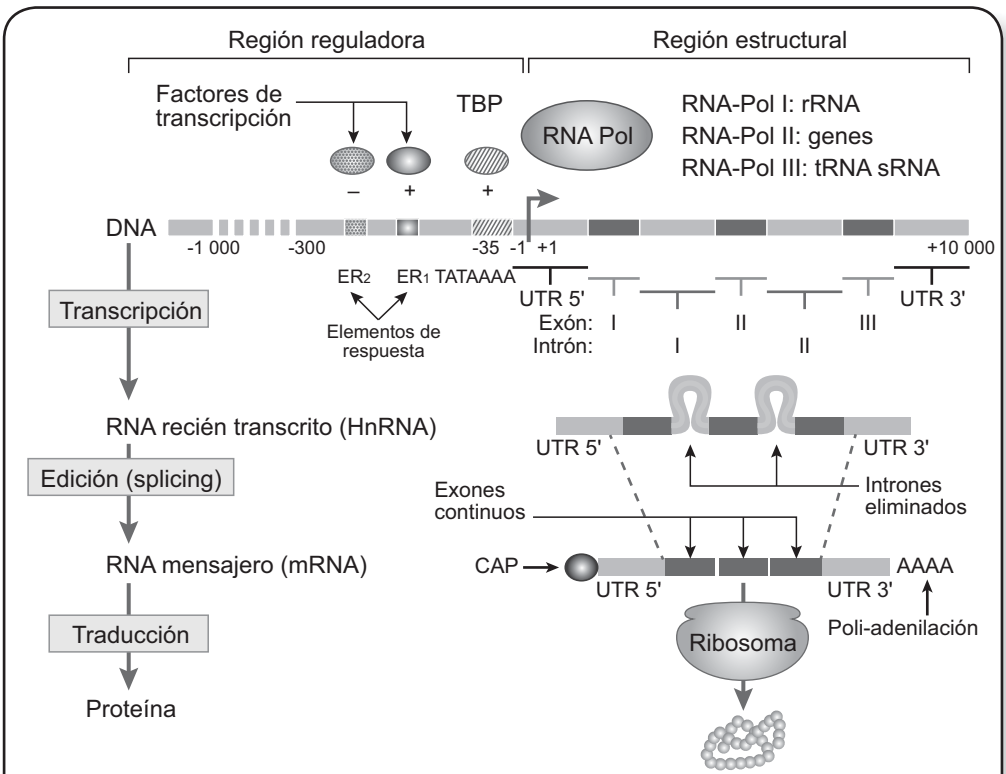


Figura 3-11. Estructura de un gen y de los productos de transcripción, edición y traducción. TBP: proteína de unión a la caja TATA; RNA-Pol: RNA-polimerasa; rRNA: RNAs ribosomales; tRNA: RNAs de transferencia; sRNA: RNAs pequeños; ER: elemento de respuesta = secuencia que une a un factor de transcripción; UTR: secuencia no codificante de la región estructural que se transcribe, pero no se traduce. A todos los RNA mensajeros maduros se les añade un grupo CAP (7'metil-guanina) en el extremo 5' y una secuencia de AAA (cola de poli-adenilación) que se añade en su extremo 3'.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

INFORMACIÓN EN LA REGIÓN REGULADORA

Al pensar en la información codificada en el DNA es común considerar sólo la que se encuentra dentro de la región estructural y que codifica para RNAs y proteínas (figura 3-11). Sin embargo, en la región reguladora se tiene información que determina en qué momento de la vida, en cuáles órganos o tejidos, y en respuesta a qué tipo de estímulos fisiológicos debe expresarse un gen. Las secuencias de nucleótidos que codifican esta información se identifican como "elementos de respuesta" (RE, por sus siglas en inglés). Los elementos de respuesta son sitios de unión específica para factores proteicos, denominados factores de transcripción, que juegan un papel central en la activación o represión transcripcional de los genes. Los elementos de respuesta están dispuestos en tres subregiones de la región reguladora; los que se encuentran en la región más alejada del inicio de la transcripción suelen incrementar de manera significativa la transcripción (en inglés, *enhancers*). Los elementos de respuesta entre las posiciones -300 a -50 constituyen el promotor proximal y dentro de las primeras 50 posiciones se encuentra el promotor nuclear. Cerca del 20% de los genes presentan la secuencia TATAAAA en su promotor nuclear, que distingue a genes con una elevada tasa de transcripción constitutiva. Los elementos de respuesta permiten vincular la secuencia de cada gen con los estímulos a los que responde. La figura 3-1 muestra algunos ejemplos de estos elementos de respuesta. Por ejemplo, la secuencia ERE media la respuesta al receptor de estrógenos cuando éste se une a estradiol. Por otro lado, la secuencia CRE (*cAMP responsive element*) responde a AMP cíclico, que a su vez se produce en respuesta a una variedad de estímulos y hormonas, como la adrenalina o el glucagón.

Las secuencias que conforman los elementos de respuesta suelen presentarse en parejas en una variedad de arreglos, como se muestra en la parte inferior de la figura 3-12. Incluso entre cada repetición puede haber de 0 a 10 pares de bases separando cada unidad del par. La información de estos elementos de respuesta está codificada en pequeñas secuencias de tamaño variable entre 6 y 13 pares de bases, y dado que se presentan en parejas, la información puede estar codificada en secuencias que van de 12 a 26 pares de bases. Mutaciones dentro de los elementos de respuesta suelen afectar la eficiencia con la que se transcribe el gen correspondiente, incluso un solo cambio de nucleótido puede llegar a eliminar por completo la expresión del gen. Este efecto se debe a que la afinidad con la que los factores de transcripción se unen a sus elementos de respuesta depende de los grupos que las bases nitrogenadas exponen al surco mayor; cambios en este arreglo alteran la afinidad de los factores de transcripción por sus elementos de respuesta.

INFORMACIÓN EN LA REGIÓN ESTRUCTURAL

Considerando la diversidad de la información presente a lo largo de la región estructural y las consecuencias de que haya mutaciones en estas regiones, en la siguiente sección se discute de forma breve el tipo de información que se encuentra a lo largo de la región estructural (figura 3-11):

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Factor de transcripción	Secuencia que reconoce	Número de nucleótidos (nombre de la secuencia)
ER	AGGTCA	6 (ERE)
CREB	TGACGTCA	8 (CRE)
P53	AGGCATGTCC	10
PPAR gama	AGGTCANAGGTCA	13

Los elementos de respuesta están repetidos en forma:

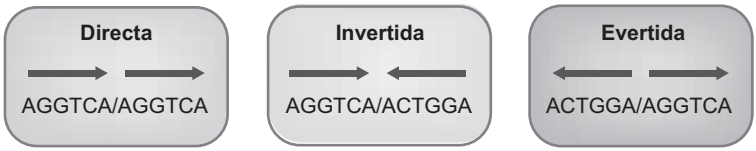


Figura 3-12. Ejemplos de secuencias de elementos de respuesta. En la parte inferior se muestran los tres diferentes arreglos en los que se pueden encontrar los elementos de respuesta que unen al receptor de estrógenos (ER). La diagonal indica el eje de simetría; las flechas, la manera en que se ordenan estas dos secuencias.

UTR5'

La región estructural presenta siempre dos secuencias que sí se transcriben a RNA pero que no son traducidas a proteínas, denominadas UTRs 5' y 3' (del inglés, *untranslated region*), que flanquean al primer y al último exón. La UTR5' tiene secuencias que contiene la información que regula la eficiencia con la que se traduce el RNA mensajero que las contiene. Mutaciones en esta región suelen disminuir la cantidad de proteína que se produce.

EXONES

Después de la UTR 5' se encuentra el arreglo de exones e intrones. Los exones contienen tripletes de nucleótidos o codones que codifican para los 20 aminoácidos decodificados por los ribosomas. El primer codón del primer exón siempre presenta el triplete AUG, que codifica para el aminoácido metionina y que además significa "inicio de la traduc-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción". El código genético consta de cuatro "letras" G, A, T, C, que se agrupan en tripletes para producir 64 combinaciones. Este código codifica para 20 aminoácidos, una señal de inicio de la traducción y tres de alto (figura 3-13). Es claro, habiendo 64 codones y sólo 20 aminoácidos que algunos aminoácidos están codificados por más de un codón; por esta redundancia se dice que el código genético es "degenerado". El hecho de que el código esté en tripletes implica que todos los exones tienen un múltiplo de tres pares de bases.

A las secuencias que comienzan con un triplete de inicio de la traducción y terminan con alguno de los codones que marcan un alto al proceso, se les denomina marcos abiertos de lectura u ORFs (por sus siglas en inglés, *open reading frames*). Si dentro de un ORF se pierde una base (deleción) o se agrega una (inserción), ello altera la secuencia de aminoácidos codificados. Este tipo de alteraciones tiene efectos profundos sobre la información codificada, ya que a partir de la posición donde ocurre la inserción o deleción, el resto de los tripletes se recorre en una posición al frente o hacia atrás, alterando por completo la secuencia de aminoácidos codificados. A este tipo de alteraciones se les llama mutaciones

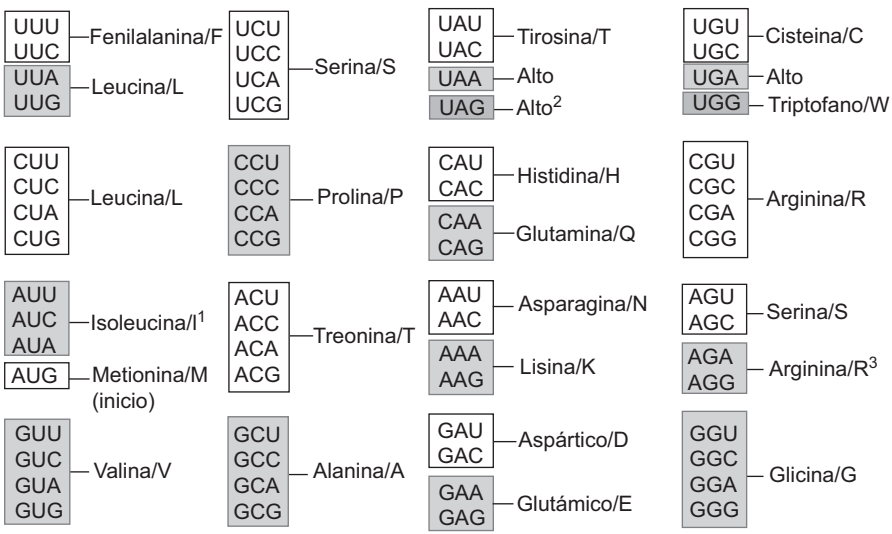


Figura 3-13. Código genético. Los codones están ordenados en grupos que codifican para los aminoácidos indicados. Las letras de cada aminoácido corresponden al código de una sola letra, empleado para designar a cada aminoácido. En la parte inferior aparecen las variantes de los codones que emplea el genoma mitocondrial, los superíndices identifican los codones genómicos, cuyo uso cambia en el genoma mitocondrial.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

con corrimientos del marco de lectura (*frame shift mutations*) y dan origen a proteínas que son iguales a la silvestre hasta el punto de la deleción o inserción. A partir de este punto, la secuencia de aminoácidos es por completo diferente a la silvestre y en menos de 50 codones suele encontrase un codón de alto de la traducción, que genera una proteína truncada. El resultado suele ser la pérdida completa de la función. Se puede decir que los exones son pequeños de manera relativa; en humanos tienen en promedio 144 pares de bases, equivalentes a 48 aminoácidos.

A algunos aminoácidos sólo les corresponde un codón, como el triptófano (UGG), por lo que una mutación que cambia la secuencia suele afectar de forma seria la función proteica. Algo semejante ocurre con la metionina, que sólo está codificada por un codón (AUG), pero que además corresponde a la señal de inicio de la traducción. Mutaciones que alteran este codón, por ejemplo un cambio de AUG a AUC (isoleucina), eliminan por completo al producto proteico, al remover la señal que marca el sitio de inicio de la traducción.

Algunos aminoácidos como la glicina están codificados por cuatro codones (GGG, GGA, GGU o GGC). Si bien los cuatro codones son equivalentes, siempre hay uno que se encuentra con mayor frecuencia; esta preferencia de codones tiene una consecuencia funcional, ya que afecta la eficiencia con la que se sintetiza una proteína. Aunque el mecanismo se desconoce, se ha observado que los codones que aparecen con mayor frecuencia en el genoma favorecen una traducción más eficiente.

El último codón del último exón debe tener una de las tres señales de alto de la traducción que no codifican para ningún aminoácido (UAA, UAG y UGA). Mutaciones que crean un sitio de alto de la traducción, como por ejemplo UAC (tirosina) a UAA, producen proteínas truncadas. Dependiendo del punto en el que se detenga la traducción de la proteína puede haber función parcial o pérdida completa de la función.

INTRONES

Entre dos exones se encuentra una secuencia que no contiene información codificada en codones, pero contiene datos relevantes para su propia remoción. Este proceso, en el que se eliminan los intrones y los exones se unen uno detrás del otro, se asemeja al proceso de edición de una película o *splicing* en inglés. En este proceso es necesario identificar las fronteras entre exones e intrones. En las fronteras ocurre un corte y el extremo 3' del primer exón se une al extremo 5' del siguiente exón y así de manera sucesiva.

La información que guía este proceso se encuentra en tres regiones del intrón: la primera está en los tres últimos nucleótidos del exón y los primeros seis nucleótidos del extremo 5' del intrón; el segundo se encuentra dentro del intrón y esta de 20 a 50 nucleótidos del final del intrón; el tercero se ubica en los últimos tres nucleótidos del extremo 3' del intrón y el primero del siguiente exón. El resto de las secuencias del exón no son relevantes en el proceso de edición.

Mutaciones en las secuencias que controlan la edición afectan al proceso de corte y unión, generando una proteína cuya secuencia difiere de la silvestre al llegar a partir de

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

la frontera del intrón que no es removido. También puede haber mutaciones que crean un sitio de corte y unión incorrectos, generando variantes inesperadas de la proteína. Por ejemplo, la deficiencia familiar aislada de hormona de crecimiento tipo II (IGHD II) se produce por mutaciones que crean un sitio de corte y unión alternativo, que eliminan al exón 3.

UTR3'

La última parte de la región estructural contiene el extremo 3' no traducido o UTR3'. En esta región se ubican secuencias que regulan la vida media del RNA. Por último, como se menciona más adelante, algunos genes presentan en la región UTR3' secuencias complementarias a microRNAs, que abaten su traducción. Mutaciones en estas secuencias alteran la vida media de los mensajeros, y por lo tanto afecta la dosis o cantidad de proteína presente en la célula.

MICRORNAS Y CONTROL EPIGENÉTICO

La regulación epigenética comprende tres mecanismos: la metilación de CpGs; el código de histonas; y la expresión de un grupo de genes que codifican para pequeños RNAs o microRNAs, denominados "miRs", que no codifican proteínas. Los productos maduros de estos microRNAs tienen 22 nucleótidos que son complementarios a los RNA mensajeros producidos por otros genes. Se estima que el genoma humano tiene cerca de 1 000 genes que codifican para microRNAs, que a su vez regulan cerca de la mitad de los genes codificantes. Entre otros, se han identificado microRNAs en el control del desarrollo del páncreas, corazón, pulmón y la maduración del sistema hematopoyético.

Los genes de microRNAs son transcritos por la RNA-polimerasa tipo II, la misma que transcribe los genes que codifican para proteínas. Ya que muchos de estos genes se encuentran en intrones, primero debe ocurrir la edición del primer mensajero, para liberar a los intrones que contienen a los microRNAs. Los microRNAs, que están codificados por genes independientes, presentan transcritos primarios muy grandes que actúan como precursores que forman un tallo de secuencias complementarias y una asa, denominados pri-microRNA (figura 3-14). El procesamiento de este precursor inicia en el núcleo por acción de la ribonucleasa "Drosha" y la proteína DGCR8 (por sus siglas en inglés, *DiGeorge syndrome critical region gene 8*). Este complejo elimina gran parte de la secuencia del RNA y deja una estructura de tallo/asa de 60 a 80 ribonucleótidos, que se forma por la hibridación de dos secuencias internas complementarias que forman una estructura tallo con una asa. Este premicroRNA se exporta al citoplasma, donde es procesado por la ribonucleasa "Dicer", que sólo deja la secuencia de RNA que forma la doble cadena de 22 ribonucleótidos, que constituye de manera formal el microRNA maduro o "miRNA dúplex". La cadena guía de esta secuencia se incorpora al complejo proteico RISC (por sus siglas en inglés, *RNA-induced silencing complex*), cuya actividad depende de la proteína

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

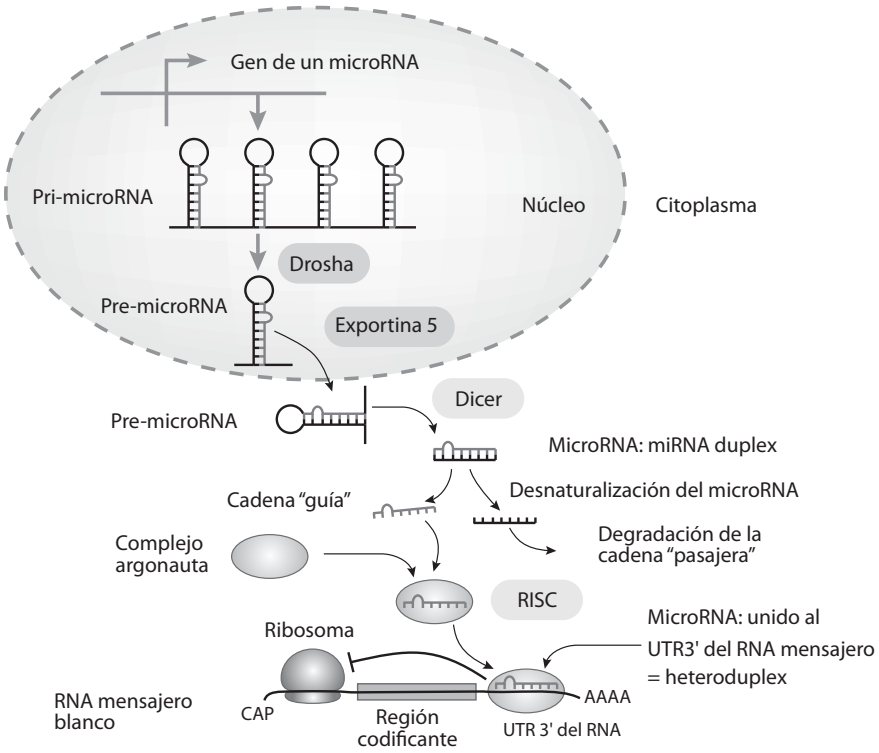


Figura 3-14. Biogénesis y mecanismo de acción de los microRNAs o miRs.

Argonauta. El complejo RISC transfiere la cadena guía del microRNA al UTR3' del RNA mensajero blanco para formar un RNA de doble cadena. Si el RNA de doble cadena se forma sobre un RNA mensajero que ya está unido a un ribosoma, se inhibe la traducción; si el microRNA se une a un RNA mensajero libre, el proceso termina con la degradación del mensajero. En ambos casos, la expresión del microRNA lleva a una regulación negativa de la expresión del gen blanco, ya que disminuye la cantidad de proteína traducida. Dado que muchos microRNAs tienen secuencias complementarias en el UTR3' de varios mensajeros, este sistema permite que la actividad de un solo gen de microRNA regule de forma simultánea la traducción de diferentes proteínas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

REPLICACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

El DNA tiene la propiedad de poder dirigir la duplicación de sí mismo, generando copias idénticas gracias al apareamiento Watson y Crick G/C y A/T. Cuando se dice que todas las células de un organismo tienen la misma información genética o que presentan el mismo número y tipo de cromosomas, en realidad lo que se quiere decir es que la secuencia de las bases en el DNA es idéntica. Como todas las células se originan de divisiones sucesivas del cigoto debe haber algún mecanismo que permita que cada célula tenga una copia idéntica de los cromosomas originales; este proceso es la replicación del DNA (figura 3-1).

El mecanismo de duplicación de los cromosomas es fácil de entender si se recuerda la estructura del DNA (figura 3-3). El primer paso en la replicación consiste en abrir la doble cadena del DNA, lo que rompe los puentes de hidrógeno. Así, cada una de las dos cadenas sencillas sirve como templado para formar una cadena complementaria. La DNA-polimerasa une los nucleótidos entre sí, extendiendo la cadena de 2'desoxirribosas y fosfatos (figura 3-15). Se dice que la replicación es semiconservativa, porque en cada

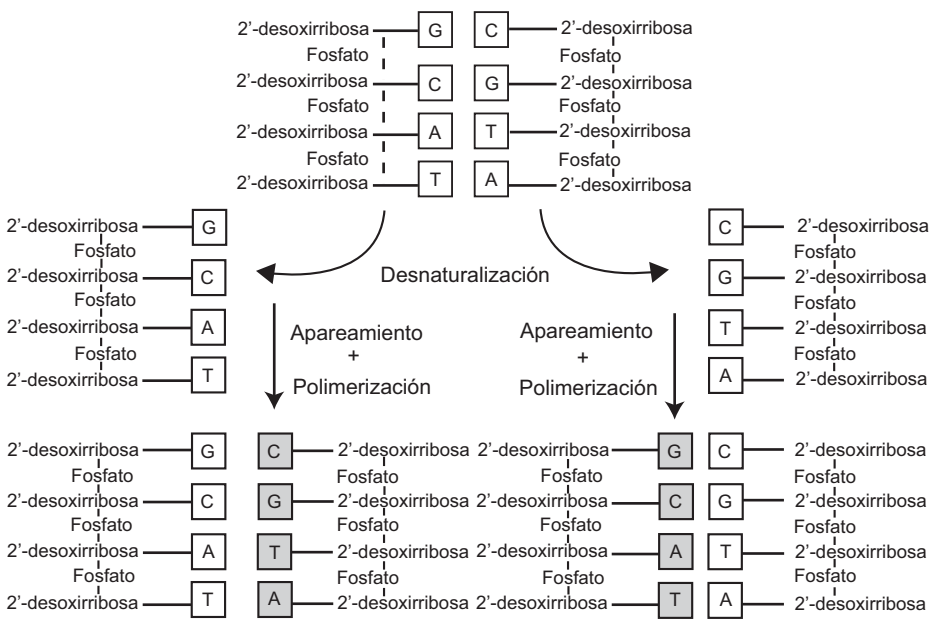


Figura 3-15. Replicación del DNA. Las bases de la cadena original se presentan en cuadros de fondo blanco; las nuevas bases que se aparean con los templados se muestran con cuadros de fondo gris.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nuevo segmento de DNA de doble cadena se conserva una de las dos cadenas originales. Este proceso garantiza que las dos moléculas hijas sean iguales a la original, porque la guanina sólo puede unirse a la citosina y la adenina sólo a la timina. Dado que las DNA-polimerasas sólo pueden unir un nuevo nucleótido al extremo 3' de la 2¨-desoxirribosa, la síntesis de las nuevas cadenas ocurre sólo en el extremo 3'.

Como ya se ha expuesto, la fidelidad en la replicación depende de los apareamientos entre G y C, y entre A y T, que son casi perfectos. Sin embargo, la fidelidad se pierde cuando la estructura química de los cuatro nucleótidos cambia, haciendo posibles apareamientos "no-Watson y Crick", donde la G puede unirse a una A y la C a una T. Este cambio se debe a un re-arreglo de los grupos funcionales dentro de las bases nitrogenadas; a este fenómeno se le llama tautomerismo. Los tautómeros que pueden dar origen a estos apareamientos anormales son muy inestables y de hecho sólo pueden darse cuando las bases no están apareadas, tal y como ocurre durante la replicación. Estos tautómeros son responsables de errores en la replicación, que se presentan con una frecuencia de $1/10^9$ veces por nucleótido. Esto quiere decir que si el DNA humano tiene 3.2×10^9 nucleótidos, existe la posibilidad de sólo un error por tautomerismo cada vez que el DNA se replica. Este fenómeno es responsable de crear cambios en las secuencias de DNA a lo largo de las generaciones y es una de las principales fuentes naturales de variación evolutiva.

TRANSCRIPCIÓN Y PROCESAMIENTO DEL RNAM

Una vez que la fibra de 30 nanómetros se relaja y el nucleosoma donde se encuentra el sitio de inicio de la transcripción se desensambla, la cadena de DNA se separa para que la RNA polimerasa II se instale sobre la cadena templada. Esta cadena sirve de molde para sintetizar una cadena complementaria del ácido ribonucleico (RNA), que incluye el UTR5' y todos los exones e intrones, así como buena parte del UTR3'. El RNA difiere del DNA en tres características principales: a) está formado por una sola cadena que tiene la misma secuencia que la cadena codificante; b) en lugar de tener una 2¨-desoxirribosa tiene una ribosa, y c) en lugar de tener la timina se emplea uracilo, una base muy similar. El producto que genera la RNA polimerasa II se denomina transcrito primario o RNA heterogéneo nuclear (RNAhr), que es en realidad un precursor del RNA mensajero (mRNA) maduro.

La maduración o procesamiento implica tres procesos que se realizan al mismo tiempo que la polimerasa va sintetizando al RNAhr: la modificación del extremo 5', la remoción de los intrones y la adición de adeninas en el extremo 5' (figura 3-11).

La primera modificación consiste en la adición de una 7'metilguanina-difosfato en el extremo 5' del RNAhr; a este grupo se le denomina tapa o "CAP" y protege al RNA de ser degradado por las ribonucleasas celulares. Además, esta modificación es esencial para que el RNAm maduro pueda ser reconocido por los factores de inicio de la traducción.

La segunda modificación es un complejo proceso que permite eliminar los intrones, donde las secuencias en los límites entre exones e intrones, y la secuencia localizada 50 nucleótidos antes del final del intrón, son reconocidas por un conjunto de pequeñas molé-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

culas de RNA denominadas U1, U2, U4, U5 y U6. La edición del intrón ocurre en cuatro etapas: a) corte entre el primer exón y el intrón; b) la formación de un intermediario en forma de **lazo**, donde el extremo 5' del intrón queda unido a la ribosa de una adenina específica ubicada dentro de la secuencia, localizada entre 20 y 50 nucleótidos antes del final del intrón; c) la ruptura del extremo entre el intrón y el segundo exón, creando así una secuencia continua entre dos exones vecinos; d) la destrucción del intrón. La mayoría de los genes puede procesar sus RNAm, de tal manera que elimina uno o más exones; a esta forma de edición se le llama empalme "alternativo", lo que permite que un mismo gen pueda dar origen a más de una proteína, dependiendo de cuántos exones son conservados o eliminados. A estas proteínas que difieren entre sí por la presencia o ausencia de exones completos se les denomina como isoformas de una misma proteína. Se estima que el empalme alternativo genera al menos tres diferentes versiones de un mensajero en la mayoría de los genes, por lo que los 25 000 genes del genoma humano producen más de 75 000 diferentes mensajeros y proteínas.

La tercera modificación en los procesos de maduración del RNAhn al RNAm implica la adición de una secuencia de adeninas al extremo 3' del transcrito primario. Esta secuencia de poliadeninas también constituye una marca que protege al RNAm de ser degradado y además le permite unirse a los factores de inicio de la traducción en forma eficiente.

TRADUCCIÓN Y SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Terminado el proceso de maduración del RNAm en el núcleo, éste se recubre de una variedad de proteínas, algunas de las cuales están dedicadas a exportar RNAm maduros al citoplasma a través de los poros nucleares. Una vez en el citoplasma, el grupo CAP en el extremo 5' y la secuencia de poliadenilación en el extremo 3' son reconocidos por los factores que favorecen el ensamblaje del ribosoma. Algunas de estas proteínas también pueden decodificar la información en el UTR5', con lo que se determina la eficiencia con la que los RNAm son traducidos. Una vez que el ribosoma se ensambla sobre el RNAm, se desliza del CAP en dirección 3' hasta identificar el primer AUG, que sirve como sitio de inicio de la traducción.

En este punto entra en función un grupo de pequeños RNAs de una distinta naturaleza, denominado RNA de transferencia (RNAt), una familia de RNAs muy parecida entre sí, pero que difieren porque cada uno es específico para un aminoácido. En un extremo, los RNAt presentan una secuencia de tres bases complementarias a los codones del RNAm, y en el otro al aminoácido codificado por cada codón. Por cada codón existe una enzima denominada aminoacil-RNAt sintasa. Las veinte enzimas de esta familia son en realidad las responsables de establecer el código entre aminoácidos y codones. Estas enzimas reconocen al aminoácido, por un lado, y por el otro, reconocen a la secuencia complementaria al codón, denominada anticodón del RNAt, y los unen.

El ribosoma tiene un sitio para reconocer tres codones a la vez, la figura 3-16 esquematiza el proceso de síntesis de proteínas para los codones AUG, AAA, TTT y CCC. La síntesis de proteínas se inicia cuando el anticodón del $RNAt^{met}$, unido a metionina, se aparea con el primer codón sobre el RNAm dentro del RNAm. Un segundo RNAt unido a

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

su aminoácido correspondiente se aparea con el segundo codón. El ribosoma favorece que el primer aminoácido (metionina) se separe de su RNAt^{met} y se una de forma covalente al segundo aminoácido, creando un dipéptido. De manera inmediata, el ribosoma se desplaza tres nucleótidos a la derecha (en dirección 3'), dejando espacio para que un tercer RNAt unido a su aminoácido correspondiente se aparee con el tercer codón. El ribosoma favorece que el dipéptido se separe del segundo RNAt y se una al aminoácido del tercer RNAt, formando un tripéptido. El ribosoma se desplaza tres posiciones a la derecha y así ciclo tras ciclo entre un nuevo RNAt unido a su aminoácido para recibir el péptido naciente. El proceso termina cuando se llega al codón de alto de la traducción (UAA, UAG o UGA; figura 3-13), que es reconocido por su RNAt correspondiente, que al carecer de un aminoácido unido hace que cuando el ribosoma separa al péptido del penúltimo RNAt, deja al péptido libre. A medida que el péptido se va sintetizando también va adquiriendo su conformación secundaria de alfa hélices, filamentos beta o asas y vueltas, y estas estructuras, a su vez, se pliegan sobre sí mismas para que la proteína adquiera su conformación nativa. Una vez que la síntesis termina, es común que la proteína sufra una variedad de modificaciones, como la adición de carbohidratos, lípidos o grupos fosfatos; también pueden unirse metales o grupos funcionales.

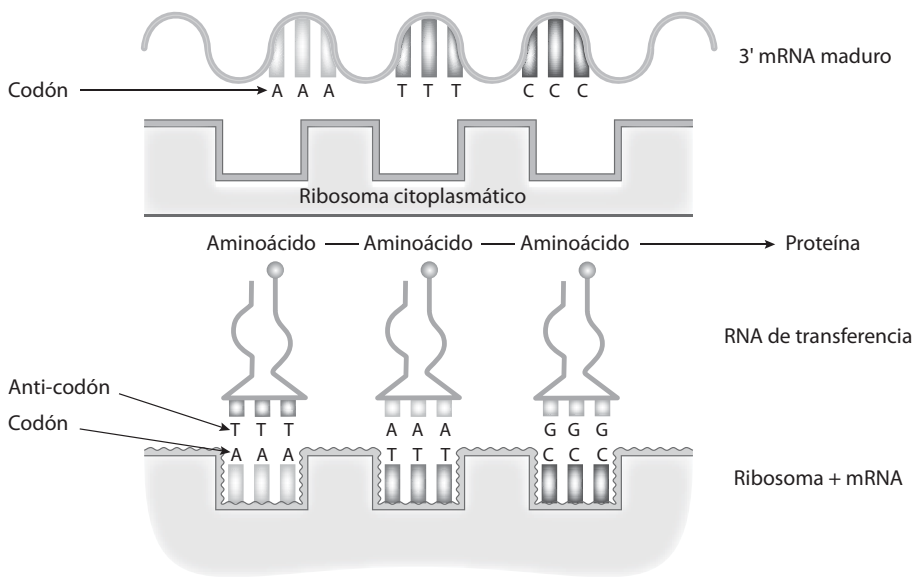


Figura 3-16. Síntesis de proteínas en ribosomas. El RNA mensajero sirve como templado para los RNA de transferencia que portan los aminoácidos que formarán parte de la proteína. La traducción depende del reconocimiento de los codones del mensajero por los anti-codones en los RNAs de transferencia.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Como ya se mencionó, la posibilidad de omitir algunos exones o de iniciar la síntesis en diferentes sitios de inicio de la transcripción permite que un solo gen del genoma humano pueda producir una variedad de proteínas, que además por las modificaciones postraduccionales, difieren en su distribución y función. Este conjunto de isoformas suele expresarse en diferentes tejidos o etapas del desarrollo.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD GENÉTICA

Si todas las células del organismo tienen los mismos cromosomas con genes que son idénticos, pero no todas las células o tejidos producen las mismas proteínas, debe haber un mecanismo que regula cuáles genes se activan o repriman su transcripción y en qué momento. Por ejemplo, mientras que las células del hígado sintetizan albúmina en grandes cantidades, las células de la retina sintetizan las opsinas y nunca ocurre lo contrario.

François Jacob y Jacques L. Monod recibieron el premio Nobel en 1962 al proponer un modelo que permitió explicar el control de la expresión en procariontes, el sistema del operón, donde una sola región reguladora controla la transcripción de varios genes. Este esquema de estructuración es muy diferente al de los eucariontes, como el humano, donde, como se ha visto, cada gen tiene una región reguladora y sólo una región estructural o codificante (figura 3-10).

El modelo actual de cómo se regula la actividad transcripcional tiene tres principios básicos: a) el nivel de estructuración de la cromatina, determinado de forma principal por mecanismos epigenéticos; b) el nivel molecular, que depende de que la región reguladora tenga o no secuencias que puedan unir factores de transcripción (elementos de respuesta) y de que las células expresen esos factores de transcripción; c) de señales externas que llegan a través de señales solubles (hormonas y otros factores solubles), y el contacto con otra células o con matriz extracelular, que afectan a los dos primeros niveles.

El primer nivel está definido por la actividad de enzimas que controlan el estado de metilación del DNA, y la adición o remoción de las diferentes modificaciones de histonas, junto con motores moleculares que acercan o alejan las asas de DNA.

El segundo nivel depende de la síntesis o degradación de factores de transcripción como c-myc, que se tienen al final de G1 o como p53 que se expresa en respuesta al daño al DNA. En ocasiones, los factores siempre están presentes, pero están unidos a inhibidores y deben ser modificados por fosforilaciones, o la proteína inhibidora debe ser degradada para generar al factor de transcripción activo, como ocurre con NF-kB durante la reacción inflamatoria. El efecto final de los factores de transcripción es reclutar a la RNA polimerasa al sitio de inicio de la transcripción, aumentando la frecuencia con la que un gen se transcribe, más que la velocidad de transcripción.

El tercer nivel depende de una compleja red de transducción de señales que media entre los receptores activados por sus factores solubles y la activación o inactivación de factores de transcripción y enzimas del control epigenético.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Si bien se sabe cuáles son la mayoría de los elementos que participan en cada uno de estos niveles de control, no se cuenta con un modelo que permita describir los continuos cambios y ajustes que ocurren al interactuar entre sí. Se trata de una compleja red de interacciones en constante cambio en el tiempo que es capaz de responder en forma integrada a la enorme variedad de cambios de su entorno.

MUTACIÓN

Se llama mutación a todo cambio de la estructura del material genético. El cambio puede incluir una porción tan grande como un cromosoma, como ocurre, por ejemplo, con pacientes con el síndrome de Down, que presentan un cromosoma adicional. Estos cambios son tan grandes que son visibles al microscopio al analizar un cariotipo. Otros pueden ocurrir en un nivel molecular y son microscópicos, como el caso de la anemia falciforme, que se describe más adelante. Este tipo de mutaciones microscópicas incluyen mutaciones "puntuales" o "de punto", por resultar del cambio de una sola base, y pueden ser inversiones como el cambio de una A por T; transversiones como el cambio de A por G; deleciones puntuales, como la pérdida de una sola base, o inserciones donde se añade una sola base.

Pero, ¿cómo es que una mutación puntual que cambia un solo nucleótido puede tener un efecto tan notable? En este razonamiento hay un error que consiste en ver al material genético desde el punto de vista cuantitativo y no cualitativo de la secuencia; esto es, su significado informativo. Considerando una proteína como la cadena beta de la hemoglobina con 146 aminoácidos y por tanto con 438 nucleótidos (146 codones x 3), el cambio de un sólo nucleótido de adenina por uracilo en la posición 17 (A17U) de los 438 nucleótidos (sólo el 0.2%) altera el 6º codón GAA que codifica para ácido glutámico y lo cambia por valina GUA (Glu6Val o G6V). Esta variación de un solo nucleótido es una mutación puntual, porque altera el comportamiento de la hemoglobina que ahora se polimeriza, algo que normalmente no ocurre. Los polímeros de hemoglobina promueven la deformación de los eritrocitos, lo que hace que se agreguen en la circulación y se rompan. Los pacientes portadores de esta mutación en forma homóciga presentan anemia severa, isquemia tisular aguda e incluso pueden presentar falla crónica de diferentes órganos, que provoca la muerte. Como se ha visto, un solo cambio de base fuera de los exones también puede tener efectos nocivos. Una mutación puede afectar el procesamiento o "splicing" del RNAm; la estabilidad del RNAm; la eficiencia con la que se traduce; o incluso si el gen puede expresarse en respuesta a estímulos fisiológicos, como hormonas o contacto intercelular, sólo por mencionar algunos ejemplos.

Muchas de las enfermedades hereditarias son producidas de hecho por este tipo de mutaciones "puntuales" o de "punto". Como ya se ha mencionado, hay una tasa de mutación basal más o menos constante de $1/10^9$ por nucleótido por replicación. Sin embargo, algunos agentes son capaces de aumentar esta frecuencia, por ejemplo las radiaciones ionizantes como los rayos UV de onda corta o compuestos que dañan al DNA, como las

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

aflatoxinas de las leguminosas o el benzopireno que se forma durante la combustión de carbón o madera, o que se inhala con el humo de tabaco. De ahí el peligro de vivir en ambientes cada día más contaminados. Se recomienda evitar la exposición innecesaria a radiaciones de cualquier tipo, incluso radiografías y tomografías con fines diagnósticos, a menos que su beneficio lo justifique.

Las mutaciones trascendentes para la especie humana son las que ocurren en el material genético de las células germinales (ovogonias y espermatogonias, cuya naturaleza se discutió en el capítulo 2). Mientras que mutaciones en células somáticas pueden producir enfermedades severas, como cáncer, la presencia de mutaciones en las células germinales hace que además de afectar al individuo portador, dichas alteraciones se transmitan a las siguientes generaciones.

GENOMA HUMANO

El genoma humano es la suma de todo el material genético (DNA) presente en los 23 cromosomas de una célula haploide. Tiene 3.2 x 10^9 pares de bases (3 200 millones), de los cuales sólo una pequeña porción corresponde a la información que confiere el fenotipo de los individuos (figura 3-17). El 50% corresponde a diferentes tipos de secuencias repetidas que no codifican información de proteínas o RNAs; otro 24%, a secuencias úni-

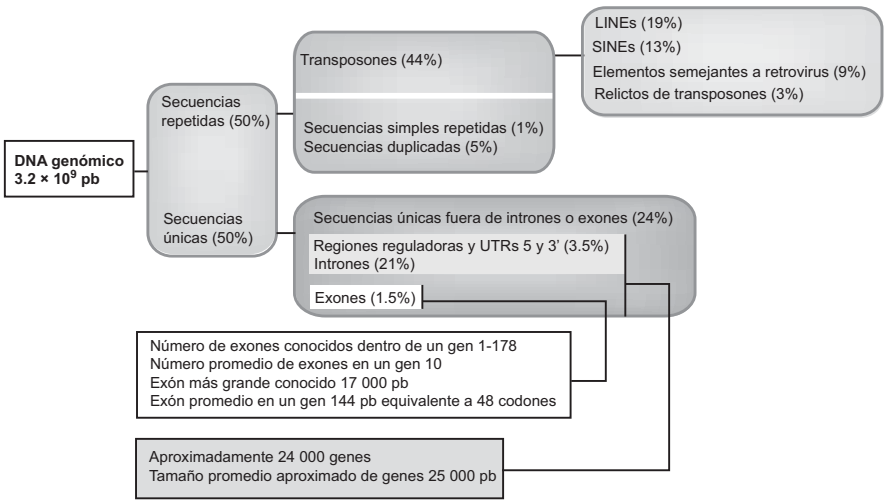


Figura 3-17. Organización de diferentes tipos de secuencias en el genoma humano.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

cas, y el 26% restante contiene los genes. La mayor parte de las secuencias de los genes corresponde a intrones (21% del genoma) y a regiones reguladoras, de manera que sólo el 1.5% contiene la información que codifica para proteínas.

Para fines prácticos puede considerarse que los genes están colocados a lo largo de los cromosomas en lugares específicos llamados *loci* (figura 3-18).

Hoy en día se sabe más sobre la estructura y el mapa de los cromosomas, esto es, el lugar en que están los genes en los diferentes cromosomas. Por ejemplo, en el humano, el cromosoma X tiene cerca de 1 100 genes distribuidos a lo largo de 247 millones de pares de bases, casi el 5% del genoma. La naturaleza hemicigótica del cromosoma X en los varones ha permitido identificar más de 300 enfermedades ligadas al X, que resultan de alelos disfuncionales. La figura 3-18 muestra ejemplos de genes que presentan alelos con mutaciones causantes de enfermedades que presentan un patrón de herencia mendeliana.

El llamado Proyecto Internacional del Genoma Humano tuvo como objetivos principales para el periodo 1991-2005: a) localizar el sitio (mapa) que ocupa cada uno de los genes en cada cromosoma, empezando por los que producen enfermedades y b) averiguar la secuencia de los más de 3 000 millones de pares de bases que integran el genoma humano haploide. Los mapas son de dos tipos.

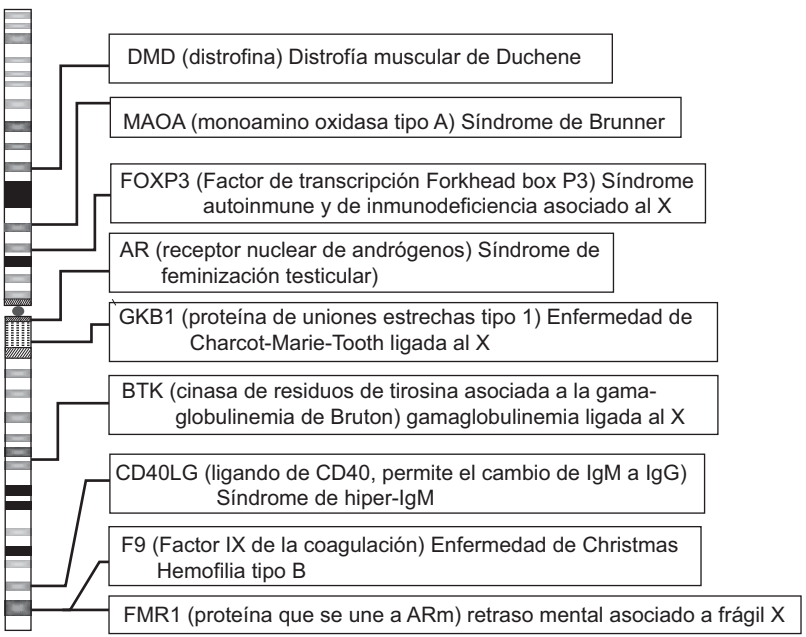


Figura 3-18. Representación esquemática de la manera en que algunos genes representativos se encuentran distribuidos a lo largo del cromosoma X.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO: SNPS

Al secuenciar el genoma humano se ha podido identificar que en algunas posiciones del genoma o loci hay variaciones de un solo nucleótido que permiten distinguir el DNA de un individuo del de otro. Estas variaciones puntuales corresponden a polimorfismos de un solo nucleótido y se denominan SNPs (por sus siglas en inglés, *single nucleotide length polymorphisms*) (figura 3-19). Los SNPs sirven entonces como puntos de referencia de posición dentro del genoma humano. A la fecha se han identificado más de 50 millones de SNPs, pero no todos tienen la misma utilidad práctica. La resolución del mapeo por ligamiento aumentó con el uso de SNPs. Hoy en día se emplean alrededor de 10 millones de SNPs en un mapeo de alta resolución, lo que implica que se encuentra un SNP cada 100 pares de bases.

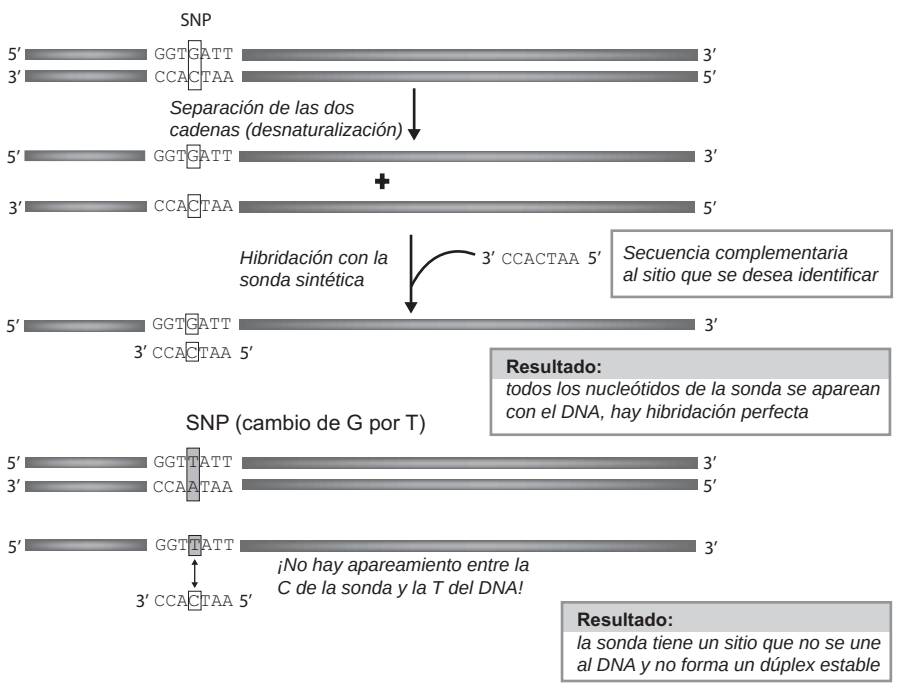


Figura 3-19. Hibridación y Tm. En el eje de las abscisas se muestran temperaturas crecientes. En el eje de las ordenadas se tiene la proporción de sondas que se han unido al DNA templado, formando DNA de doble cadena o "dúplex". La Tm es la temperatura a la cual el 50% de las sondas se encuentra formando dúplex y el otro 50% está libre.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

SECUENCIAS REPETIDAS (STRS) Y MICROSATÉLITES

Además de los polimorfismos de un solo nucleótido, existen pequeñas secuencias de nucleótidos presentes siempre en el mismo *locus* del genoma, que varían en el número de repeticiones que se encuentran una detrás de la otra y se les denomina STRs (por sus siglas en inglés *short tandem repeats*). Estas secuencias pueden ser de dos a varios cientos de nucleótidos, y estar repetidas dos o cientos de veces. Las secuencias con menos de 10 nucleótidos son mucho más abundantes y en particular las que tienen de dos a tres nucleótidos se denominan microsatélites (figura 3-20).

Esta abundancia relativa ha hecho que los SNPs hayan sido de gran utilidad como marcadores genéticos, ya que cubren todo el genoma y se heredan de manera mendeliana simple. Ello ha permitido contar con el primer mapa genético del genoma humano. A la fecha se emplean entre medio millón y un millón de SNPs

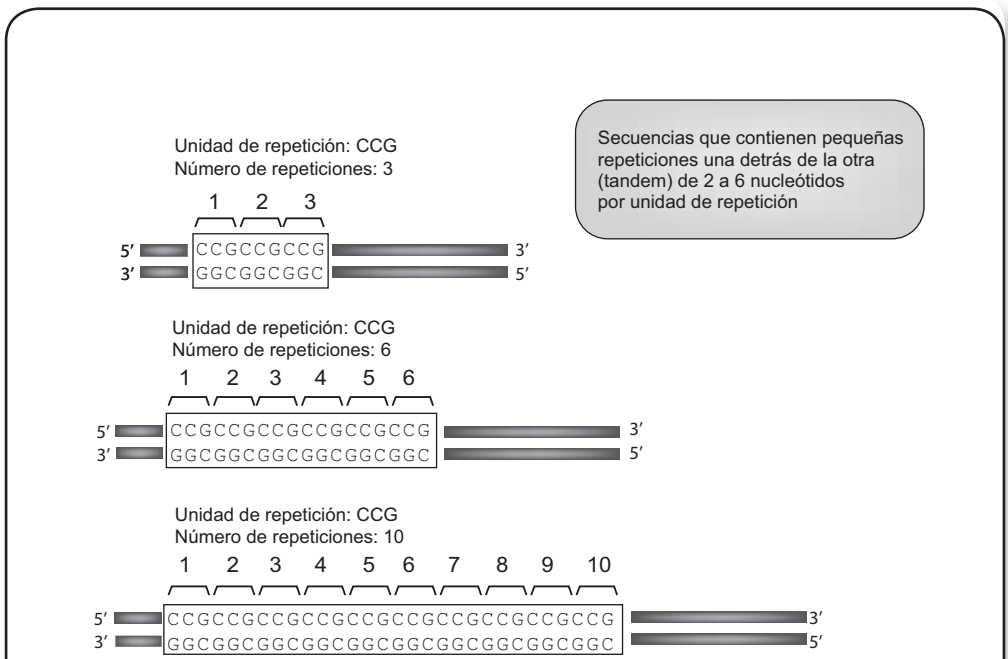


Figura 3-20. Microarreglos. Principio de los estudios con microarreglos. Después del aislar el RNA total, éste se traduce a DNA complementario, empleando cebadores marcados con compuestos fluorescentes. Después de hibridar los DNAs complementarios con el microarreglo, se detecta la señal fluorescente (indicada como un punto blanco), lo que permite identificar los genes que se expresan en la muestra.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estos estudios de ligamiento proporcionan información sobre si dos genes están en el mismo cromosoma y qué distancia los separa en centimorgans, pero no identifican al cromosoma, excepto en el caso de los cromosomas sexuales.

MAPA GENÉTICO

A principios del siglo XX se identificó por primera vez la ubicación de un gen en un cromosoma humano: el que produce la ceguera al color, el cual, por su forma de herencia, se dedujo que está en el cromosoma X. Sesenta años después se ubicó el primer gen autosómico: el que codifica para el grupo sanguíneo Duffy en el cromosoma 1. Lo anterior se averiguó por estudios de "ligamiento". Tales investigaciones toman en consideración la recombinación y parten del hecho de que mientras más cerca estén situados dos genes en un cromosoma, la probabilidad de que sean separados por la recombinación al azar va disminuyendo y por tanto mayor es la probabilidad de que pasen juntos al mismo gameto (cosegregación). La situación opuesta se presenta cuando los genes están en diferentes cromosomas, en cuyo caso los genes siempre se separan y se heredan de forma independiente el uno del otro (segregación independiente).

ESTUDIOS DE "LIGAMIENTO"

El grado de cercanía entre dos genes se mide en unidades denominadas centimorgans. Dos genes están a un centimorgan de distancia cuando se separan 1% de la veces en la transmisión de padres a hijos, lo cual ocurre por entrecruzamiento meiótico (ver las figuras 2-6 y 2-8 del capítulo 2). Entre más separados estén dos genes en un mismo cromosoma, mayor es la probabilidad de que ocurra un entrecruzamiento que los separe.

Para llevar a cabo estudios de ligamiento, primero se seleccionan las familias, de preferencia numerosas y con parientes que pertenezcan a tres generaciones. En estas familias se trata de relacionar la presencia de un gen cuya alteración produce una enfermedad con otros marcadores genéticos, como los grupos sanguíneos u otros, que se hereden en forma mendeliana simple (monogénicos).

En el proceso de ligamiento genético es esencial contar con elementos cuya posición en el genoma sea estable y además puedan ser identificados con facilidad. Hasta hace poco, los marcadores útiles eran relativamente escasos, como los genes de histocompatibilidad o HLA (por sus siglas en inglés, *human leucocyte antigens*), ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 o los genes que determinan los diferentes tipos sanguíneos humanos, como el ABO, ubicados en el cromosoma 9, el Duffy en el cromosoma 1 o el Xg situado en el brazo corto del cromosoma X. Esta situación limitaba el mapeo de la ubicación de los genes empleados como marcadores genéticos, pero esto cambió con el conocimiento de la secuencia del genoma humano y la aplicación de diversas técnicas de biología molecular,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

que hacen posible evidenciar variaciones en la secuencia de nucleótidos en pequeños segmentos de DNA. Estas variaciones en la secuencia sirven como marcadores moleculares de una posición fija del genoma, que se puede asociar con una enfermedad y con los genes cercanos a esa posición.

MAPA FÍSICO

Aquí la distancia ente los genes se mide en unidades físicas, que corresponde a las pares de bases. El procedimiento más antiguo fue el citogenético, que permitió relacionar la ubicación de los genes en cromosomas específicos y relacionar su posición con sitios visibles de los cromosomas, como el centrómero o las bandas producidas por una variedad de protocolos de tinción.

HIBRIDACIÓN DE CÉLULAS SOMÁTICAS

Una de las primeras herramientas citogenéticas que implicó la manipulación celular fue la hibridación de células somáticas. Con esta técnica se logra introducir un cromosoma de interés de una célula somática normal a una célula tumoral inmortal, lo que hace posible estudiar al cromosoma sin preocuparse porque la célula somática deje de dividirse y muera. Si bajo condiciones especiales que neutralizan la carga negativa del glicocálix en la superficie celular se mezclan fibroblastos humanos con células tumorales de roedor, las células tienden a fusionarse, formándose híbridos con los cromosomas de ambas especies. Los cromosomas humanos se van perdiendo de manera preferente y al azar se puede formar un verdadero muestrario de líneas celulares tumorales murinas inmortales, que contienen diferentes combinaciones de los cromosomas humanos. El segundo paso consiste en averiguar si un gen en particular está presente o no en alguna de las diferentes líneas celulares, lo cual se deduce por la presencia o no de las proteínas codificadas por esos genes. La presencia de la proteína se puede evidenciar por análisis de la actividad enzimática si el producto génico es una enzima o bien por medio del uso de anticuerpos específicos contra la proteína, empleando ensayos de inmunocitoquímica, ELISA o inmunoensayos tipo "western blot".

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Diversas anomalías cromosómicas pueden ser útiles para establecer la ubicación de algún gen cuando el producto final de ese gen puede cuantificarse. En la deleción de un segmento de un cromosoma, por ejemplo, se esperaría que la cantidad del producto de un gen que estuviera en la porción cromosómica perdida fuera de la mitad que la producida por un individuo que tuviera intactos el par de cromosomas homólogos correspondien-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tes. Cabría esperar el fenómeno inverso en el caso de duplicación de un segmento de un cromosoma.

MAPA DE ALTA RESOLUCIÓN

Los procedimientos anteriores se consideran de muy baja resolución, porque, por ejemplo, una distancia de un centimorgan puede incluir un millón de pares de bases y una banda cromosómica cinco millones o más. La finalidad es obtener la secuencia completa del genoma humano, lo cual, con la tecnología moderna, es una meta realizable. En la primera edición de este libro se mencionó que la secuencia más larga conocida era la del virus de Epstein Barr con 170 900 pares de bases y que la suma de las diversas secuencias publicadas hasta entonces del genoma humano era de aproximadamente cinco millones de bases, o sea 600 veces menos lo que se requiere secuenciar.

Hoy día ya se ha establecido la secuencia completa de la bacteria *Escherichia coli*, del gusano *Caenorhabditis elegans*, de la mosca *Drosophila melanogaster*, y de algunas otras plantas y animales, de modo que se pueden consultar en Internet decenas de secuencias de especies diferentes, comprobándose que existe un cierto grado de homología entre los genes de las diferentes especies, incluyendo la del ser humano. De diciembre de 1999 a mayo de 2000 se publicaron las secuencias **ase** completas de dos de los cromosomas más pequeños de la especie humana, el 21 y 22. En el primero se hallan genes relacionados con el síndrome de Down (trisomía 21) y otros síndromes neurodegenerativos, como el Alzheimer. En el cromosoma 22 se encuentran genes que cuando están alterados son responsables de cuando menos 27 enfermedades. Se consideraba que en dos o tres años más se conocería la secuencia del DNA del *Homo sapiens*, pero el 26 de junio de 2000, el presidente de los Estados Unidos de Norteamérica, William Clinton, y el primer ministro inglés, Anthony Blair, acompañados de un grupo de científicos prominentes, entre los que destacaban Francis Collins, director del *National Human Genome Research Institute* de los Institutos Nacionales de Salud Norteamericanos, y Craig Venter, director de una compañía privada denominada Celera Genomics, declararon que se había logrado conocer la secuencia de 97% del genoma humano, adelantándose así varios años a la meta prevista.

El 15 de febrero de 2001 se dio a conocer de manera simultánea en las revistas *Nature* y *Science*, que se había terminado de secuenciar el genoma del ser humano y que el número de genes presentes en la especie es del orden de 31 000, cifra menor a la que se había propuesto con anterioridad. Falta averiguar la ubicación cromosómica de muchos de ellos, así como su función. También se señaló que la mayor parte del DNA no codifica para alguna proteína y está por descubrirse la función que realiza.

Se considera que la próxima frontera científica es lo que en inglés se llama *proteomics*, buscará estudiar, catalogar y analizar todas las proteínas existentes en el cuerpo humano. Para ello el National Institute of General Medical Sciences establece cuatro o cinco centros de investigación en Estados Unidos dedicados en los próximos 10 años a estudiar la estructura y forma de al menos 10 000 proteínas humanas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

La biología molecular se ha desarrollado en forma explosiva por la sorprendente estabilidad del DNA en solución y lo fácil que resulta aislarlo, lo que ha facilitado su manipulación por medio de técnicas como la clonación, que permite aislar e introducir cualquier secuencia de DNA en plásmidos bacterianos y multiplicarlo dentro de bacterias. Además, el DNA es relativamente fácil de secuenciar y gracias a las DNA polimerasas resistentes al calor es posible amplificar secuencias específicas, al combinar la hibridación con la replicación en un tubo de ensayo. El descubrimiento y desarrollo de la técnica de PCR al final hizo posible que una sola muestra de DNA de un paciente pudiera servir para generar repositorios de los cuales es posible copiar y amplificar prácticamente cualquier secuencia de DNA de interés. A continuación se describen algunas de las técnicas de biología molecular de mayor uso en los estudios de genética humana.

ENZIMAS DE RESTRICCIÓN Y RFLPS

Una de estas aproximaciones se basa en identificar variaciones en secuencias que puedan ser reconocidas por enzimas de origen bacteriano que sólo cortan al DNA que presenta secuencias específicas de cuatro a ocho pares de bases. A estas enzimas se les denomina enzimas de restricción, ya que su actividad está delimitada a una secuencia específica. Así, por ejemplo, la enzima bacteriana EcoR1 reconoce la secuencia de doble cadena de cinco pares de bases GATTC y corta entre la G y la A (G↓ATTC) (figura 3-21). Esta enzima no puede cortar la secuencia GCTTC, que difiere sólo en que en su segunda posición hay una C en vez de una A. Tampoco podrá cortar ninguna de las secuencias que difieran en un solo nucleótido de las cinco posiciones de la secuencia. Si los productos de la reacción se separan en un gel de agarosa, se podrá distinguir si el sitio de restricción está o no presente; de no haber sitio, la secuencia tendrá el mismo tamaño antes y después del tratamiento enzimático. Si el sitio está presente, la secuencia será cortada y aparecerán dos bandas de menor tamaño.

Se conocen cerca de 500 diferentes enzimas que reconocen un número equivalente de secuencias. Ya que estas secuencias se encuentran siempre en puntos específicos del genoma, cuando hay variaciones en estas secuencias, dichas variantes pueden emplearse como marcadores biológicos, por ser puntos de referencia de posición dentro del genoma. Las enzimas de restricción reconocen secuencias de cuatro a ocho pares de bases como sitios de corte al menos cada 10 000 pares de bases, lo que da un espaciamiento adecuado para el mapeo. Si bien no todas las secuencias de corte son polimórficas, la alta probabilidad de encontrar un sitio de restricción cada 10 000 pares de bases las sigue haciendo útiles. Ya que esta técnica está basada en el reconocimiento de una variante por una enzima de restricción específica, la técnica se denomina RFLP (por sus siglas en inglés, *restriction fragment length polymorphisms*).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

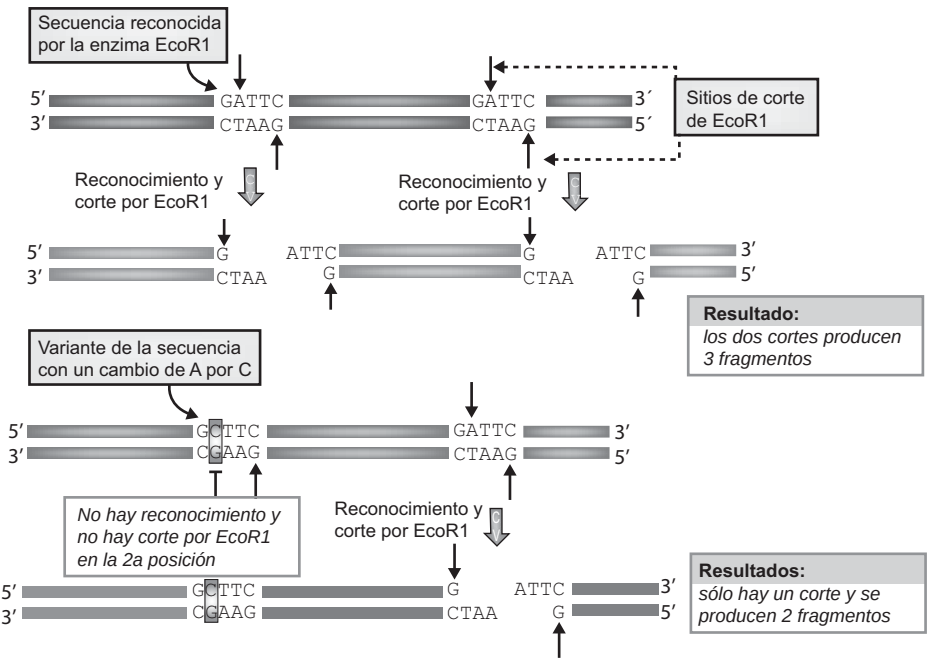


Figura 3-21. Mapeo por hibridación de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP). En la parte superior se muestra una de las dos versiones del SNP, donde en la posición cuatro de la secuencia indicada se encuentra una guanina (G), indicada por un recuadro. Al desnaturalizar y añadir una pequeña secuencia complementaria de siete nucleótidos, ésta puede unirse con un apareamiento de bases perfecto. En la parte inferior se muestra la segunda variante del SNP, con una T en vez de una G en la posición cuatro, indicada por un recuadro de fondo gris. En este caso, la secuencia complementaria no tiene un apareamiento perfecto, ya que uno de los siete apareamientos no se puede dar. Esta diferencia se puede evidenciar evaluando el apareamiento entre la sonda y el DNA a una temperatura igual o superior a la Tm de la sonda, lo que permite distinguir a un SNP del otro.

HIBRIDACIÓN CON SECUENCIAS COMPLEMENTARIAS "SOUTHERN BLOTS"

Otra alternativa consiste en identificar las diferentes variaciones en la secuencia por medio de un oligonucleótido sintético, cuya secuencia sea complementaria a la secuencia específica que se desea identificar. A esta secuencia sintética se denomina sonda. Al calentar el DNA genómico a 100 °C, las dos cadenas del DNA se separan; a este proceso se le denomina desnaturalización. Si después se incuba a las cadenas sencillas con la sonda y se permite que la temperatura descienda, la sonda puede formar un dúplex con su secuencia

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

complementaria de DNA genómico. Si el DNA presenta variaciones en su secuencia, el apareamiento entre la sonda y el DNA no es estable. Esta estabilidad diferencial de los dúplex se puede controlar variando la temperatura a la cual se realiza la hibridación. Si el apareamiento de bases es perfecto, la temperatura puede subirse mucho antes de que las dos cadenas se separen; por el contrario, la estabilidad del dúplex disminuye si el número de inconsistencias puntuales aumenta. La temperatura a la cual el 50% del dúplex aún se continúa formado y la otra mitad está disociada, se denomina temperatura media de desnaturalización o Tm (figura 3-22). Dado que el apareamiento entre adenina y timina tiene dos puentes de hidrógeno, y el de guanina y citosina tres, la cantidad de energía requerida para desnaturalizar una doble cadena rica en adeninas y timinas es menor que la que se requiere para desnaturalizar una secuencia rica en guaninas y citosinas. Una manera sencilla de estimar la Tm es a través del siguiente algoritmo:

$$Tm = [(A/T) \times 2\ ^{o}C\ ] + [(G/C) \times 4\ ^{o}C\ ]$$

Donde (A/T) es el número total de adeninas y timinas en la secuencia y (G/C) es el número total de guaninas y citosinas en la secuencia. Este conocimiento permite distinguir secuencias que difieren en un solo nucleótido sólo controlando la temperatura de hibridación.

El dúplex formado entre el DNA genómico y la sonda se puede visualizar por medio de diferentes tipos de marcas que se añaden a la sonda: radioactividad en forma de fósforo

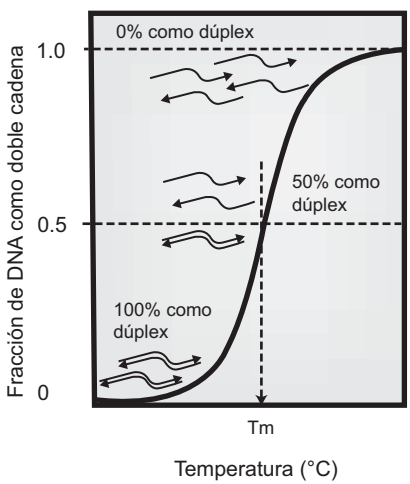


Figura 3-22. Variaciones en el número de tripletes. Algunos polimorfismos se presentan como variaciones en el número de repeticiones de secuencias de dos a cinco nucleótidos. En la parte superior se muestra una variante de la secuencia con tres repeticiones del trinucleótido CCG. En la parte inferior se muestran dos variantes polimórficas, una con seis, otra con 10 repeticiones. Todas las repeticiones están dentro de los recuadros.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

32 o 31, o con compuestos fluorescentes. La hibridación es la base de los ensayos tipo Southern, en donde la sonda se hibrida contra el total del DNA genómico que suele estar pre-digerido con una enzima de restricción. También es la base de los ensayos de amplificación o PCR, como se describe más adelante.

HIBRIDACIÓN *IN SITU*

Con esta técnica se investiga de manera directa la ubicación de los genes en un cromosoma. Para ello se requiere de sondas apropiadas (capítulo 4) que tengan una secuencia de bases complementaria a la de un gen en particular y se pude aplicar, bajo condiciones que permitan la hibridación, a una laminilla con una preparación común y corriente de cromosomas. Para identificarlas después, las sondas se marcan con una sustancia radiactiva o fluorescente. La técnica más empleada hoy en día es la FISH (por sus siglas en inglés, *fluorescence in situ hybridization*).

ANÁLISIS CON MICROARREGLOS

Basados en el principio de hibridación, los estudios con microarreglos se emplean para analizar el perfil de RNAs mensajeros, expresados en una célula o un tejido en un momento dado, o bajo una condición definida. Esto permite, por ejemplo, hacer estudios comparativos entre diferentes estadios del desarrollo, entre un tejido normal y uno con alguna afección, o entre tumores de diferentes individuos. Los mensajeros expresados en forma diferencial permiten identificar los procesos en los que se sustentan las diferencias y estos mensajeros pueden servir como biomarcadores de una condición patológica.

De los 31 000 genes del genoma humano, cualquier célula expresa poco menos de la mitad y esta selección de RNAs mensajeros es el principal determinante del fenotipo celular. Por tal razón, conocer el perfil de expresión génica es una valiosa herramienta para identificar los procesos moleculares y celulares que distinguen una condición de otra. Los estudios con microarreglos se basan en el principio de hibridación, pero su poder radica en que analizan al mismo tiempo una gran cantidad de RNAs mensajeros. Un microarreglo presenta entre 25 y 50 mil diferentes secuencias de DNA. Estas sondas se encuentran impresas como pequeños puntos de 0.05 a 0.1 mm de diámetro sobre una superficie de vidrio o plástico, a una densidad de 10 mil sondas por cm^2. A esta pieza con todas las sondas empleadas para distinguir los RNA mensajeros seleccionados se le denomina microarreglo o "micro Chip". El proceso para evaluar el patrón de expresión génica de una muestra implica aislar el RNA total y seguir los siguientes pasos: 1) preparación de DNA complementario; 2) hibridación; 3) captura de una imagen de las señales fluorescentes, y 4) análisis de los resultados (figura 3-23).

1. Preparación del DNA complementario: después de aislar el RNA total, éste se traduce a DNA complementario por medio de una transcriptasa reversa y pequeñas secuencias de ocho nucleótidos con secuencias al azar o con una secuencia continua de timinas. En cualquiera de los dos casos, los octámeros están unidos a compuestos fluorescentes,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

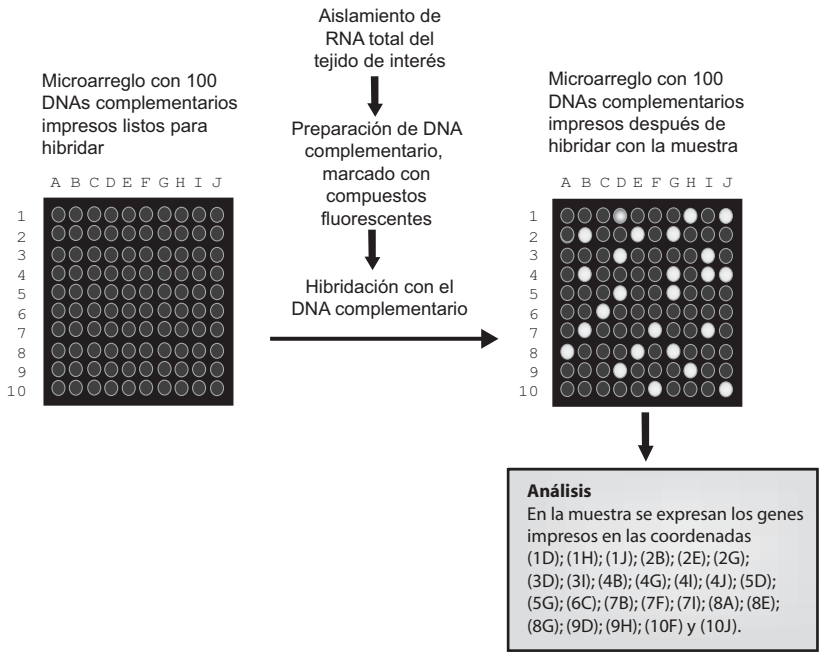


Figura 3-23. Mapas de restricción. En la parte superior se muestra una secuencia con dos sitios de restricción para la enzima EcoR1; abajo se tienen los tres fragmentos generados por los dos sitios de corte. En la parte inferior se observa una variante de la secuencia, con una mutación puntual de A por C, indicada por un cuadro gris que elimina el primer sitio de corte; el resultado es que sólo se generan dos fragmentos, donde el primero es de mayor tamaño.

lo que permitirá identificar cuándo hay hibridación. Los octámeros con secuencias al azar se hibridan a secuencias de los RNAs mensajeros y sirven como cebadores para la transcriptasa reversa. De manera alternativa, los octámeros de timinas se hibridan a los extremos 3' poliadenilados de los mensajeros maduros, lo que permite generar DNAs complementarios a los extremos 3' de los RNAs mensajeros.

2. Hibridación: la mezcla de copias de DNAs complementarios, marcados con compuestos fluorescentes, se hibrida contra el microarreglo que tiene impresas las secuencias de DNA de los genes que se desean analizar. La hibridación se realiza tomando en cuenta las Tms de las sondas. Después se lava el exceso de DNAs complementarios que no se hibridaron.
3. Captura de una imagen de las señales fluorescentes: por medio de un lector de fluorescencia se detecta la señal fluorescente de las secuencias de DNA complementario que se hibridaron al microarreglo. Por su pequeña escala, las imágenes se capturan con un

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

microscopio y se procede a verificar que la hibridación haya cumplido con una serie de controles de calidad incluidos en el microarreglo.

4. Análisis del los resultados: por último se analiza la intensidad de la fluorescencia de cada punto. La presencia de fluorescencia indica que ese mensajero se encuentra expresado en la muestra biológica.

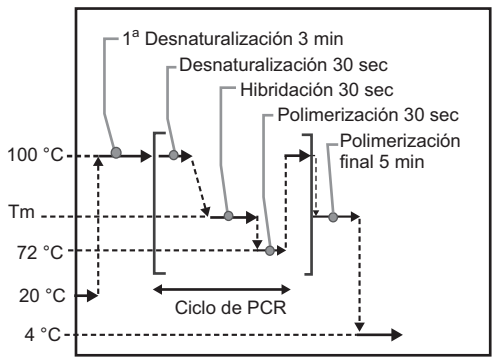
Existen al menos tres tipos de estudios con microarreglos: a) los que analizan la presencia o ausencia de RNAs mensajeros específicos y permiten determinar el perfil de expresión génica; b) los que evalúan variaciones en la cantidad de RNA mensajeros, con lo que se identifican variaciones en la fuerza con la que se transcriben los genes; c) los que permiten identificar variaciones en la secuencia de los genes que se expresan y que por tanto identificar polimorfismos y mutaciones, estos microarreglos son útiles en la identificación de polimorfismos asociados con enfermedades o individuos con diferentes susceptibilidades. Las diferencias entre estos tres tipos de estudios con microarreglos radican en el tipo de DNA impreso.

REACCIÓN DE PCR

Al analizar cualquier secuencia de DNA, su cantidad se vuelve limitante, de ahí que poder copiar muchas veces una secuencia particular es una idea de gran utilidad práctica.

En 1983, Kary Mullis desarrolló el concepto de añadir dos pequeñas secuencias de DNA o cebadores (*primers*, en inglés) de cadena sencilla, que estuvieran a los lados de la secuencia que se deseaba amplificar. El proceso implica desnaturalizar, hibridar los cebadores, polimerizar a partir de los cebadores y volver a empezar (figura 3-24). El primer paso consiste en hervir la muestra con el DNA que contiene la secuencia que se desea amplificar junto con las dos secuencias complementarias a los extremos del fragmento que se desea amplificar. A estos oligonucleótidos de DNA se les denomina cebadores. La alta temperatura del primer paso separa las dos cadenas de DNA y por esta razón se habla de una desnaturalización del DNA. Después se deja que la temperatura disminuya de manera lenta hasta llegar a la temperatura media o Tm de los dos cebadores. Cuando el primer cebador se hibrida al extremo 5' de la cadena codificante del DNA, su extremo 3' queda libre; esto es importante, ya que las DNA polimerasas sólo pueden añadir nucleótidos en los extremos 3'. Si después se añaden los cuatro 2'desoxirribonucleótidos trifosforilados, una DNA polimerasa y magnesio, la polimerasa empleará la cadena templada como molde para añadir nucleótidos al extremo 3' del cebador, generando una secuencia codificante de DNA; esta reacción es muy eficiente y permite añadir hasta 1 000 nucleótidos. Si después se vuelve a calentar para separar las cadenas de DNA en presencia del cebador y se baja la temperatura, este cebador se hibridará al extremo 3' del DNA, y al añadir los componentes necesarios para polimerizar se generará una cadena complementaria. Al final de esta primera ronda se contaría con dos copias de la región de interés. Si estas dos copias se desnaturalizan en presencia de los mismos componentes (los dos cebadores, nucleótidos trifosforilados, DNA polimerasa y magnesio) y se dejan enfriar hasta alcanzar la Tm de los cebadores, se iniciaría un segundo ciclo de polimerización y se terminaría con cuatro copias. Este proceso está limitado por el hecho de que las DNA polimerasas comunes se destruyen al momento de hervir la muestra para separar las cadenas de DNA

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.



Número de ciclos	Número de copias
1	2
5	32
10	1024
15	32 768
20	1 048 576
25	33 554 432
30	1 073 741 824
35	34 359 738 368
40	1 099 511 627 776

Figura 3-24. Esquema de un protocolo de PCR y el número de copias generadas en cada ciclo. El esquema de la izquierda muestra la desnaturalización inicial, seguida de los tres pasos en cada ciclo, indicado por corchetes. Un vez completado el número de ciclos deseado, se termina con una polimerización final y almacenamiento a 4 ºC. Tm: temperatura a la cual la mitad de las sondas empleadas en la amplificación están unidas al DNA templado y la mitad están libres.

templado y codificante. Mullis resolvió este problema al añadir una polimerasa aislada de una bacteria termofílica que por lo normal vive a 100 ºC y por tanto no se destruye con las temperaturas que separan las cadenas de DNA. La Taq-polimerasa resiste cada ciclo de desnaturalización y así una vez que la temperatura llega a la Tm, la polimerasa genera una nueva copia y así de manera sucesiva. Una reacción de PCR se caracteriza por iniciar con un proceso largo de desnaturalización, después se presentan los ciclos de amplificación. Cada ciclo tiene un breve periodo de desnaturalización, enfriamiento para llevar a la Tm y permitir el apareamiento de los cebadores con el DNA y una etapa de polimerización que ocurre a 72 ºC. La reacción se amplifica en forma logarítmica, en donde el número de copias es igual a 2^n, donde n es el número de ciclos. Así, después de un ciclo hay dos copias, después de 10 ciclos ya hay 1 000 copias (1024), después de 20 ciclos hay un millón de copias (1 048 576) y después de 30 ciclos hay mil millones de copias (1 073 741 824) (figura 3-24). En reacciones de amplificación de punto final, los productos de la PCR se separan en gel de agarosa, se tiñen con bromuro de etidio y se visualizan con luz ultravioleta (figura 3-25). En las reacciones de PCR de tiempo real se emplean cebadores acoplados a moléculas fluorescentes que sólo fluorescen si la reacción ha sido exitosa, la amplificación se mide detectando cuánta fluorescencia se genera. En este caso se utiliza el primer ciclo en el que se puede detectar la fluorescencia como índice de comparación; a este ciclo se le denomina umbral de ciclo o CT (por sus siglas en inglés, *cycle threshold*); este número de ciclo es útil, ya que las muestras que tengan más templado alcanzarán el umbral de detección en menos ciclos, mientras que las que tengan menos lo harán en más ciclos (figura 3-25).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

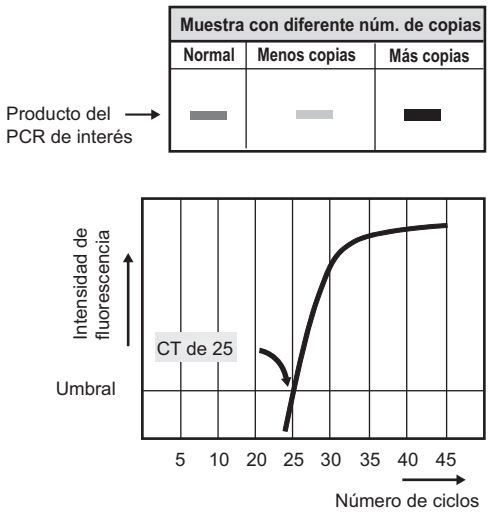


Figura 3-25. Esquema de cómo se visualiza una reacción de PCR de punto final contra una PCR de tiempo real. El esquema de la parte superior representa una gelatina de agarosa, donde se han separado las bandas de los productos de amplificación. El color gris obscuro de la primera banda representa la intensidad del producto en un individuo normal; el gris claro, una menor cantidad amplificada; el negro, una mayor con respecto al control. El esquema inferior representa la intensidad de fluorescencia de los productos de PCR en un sistema de tiempo real. CT: ciclo umbral (del inglés, *cycle threshold*), a partir del cual la fluorescencia del producto está por encima de un valor umbral.

DNA MITOCONDRIAL

Este ácido nucleico se encuentra en el interior de la matriz mitocondrial, como se discutió en el capítulo 2, y al igual que el DNA genómico, contiene genes dispuestos a lo largo del DNA mitocondrial (DNAmt), que son esenciales para el funcionamiento de la mitocondria y por tanto de las células (figura 3-26).

Una diferencia fundamental con los cromosomas nucleares es que el DNAmt no es lineal, sino que forma un círculo de DNA de doble hélice con 16 596 pares de bases. En su forma y estructura, el DNAmt es reminiscente al DNA bacteriano, además de compartir un código genético que tiene pequeñas diferencias con respecto al de eucariontes. Todo esto en conjunto apoya el concepto de que las mitocondrias tienen su origen en bacterias endosimbiontes que ingresaron al citoplasma de los eucariontes primitivos. El DNAmt humano contiene un total 37 genes: 22 genes que codifican para RNAt, dos genes de RNAr y 13 que codifican para subunidades de los complejos de la cadena respiratoria. El resto de los componentes necesarios para la replicación y transcripción del genoma

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

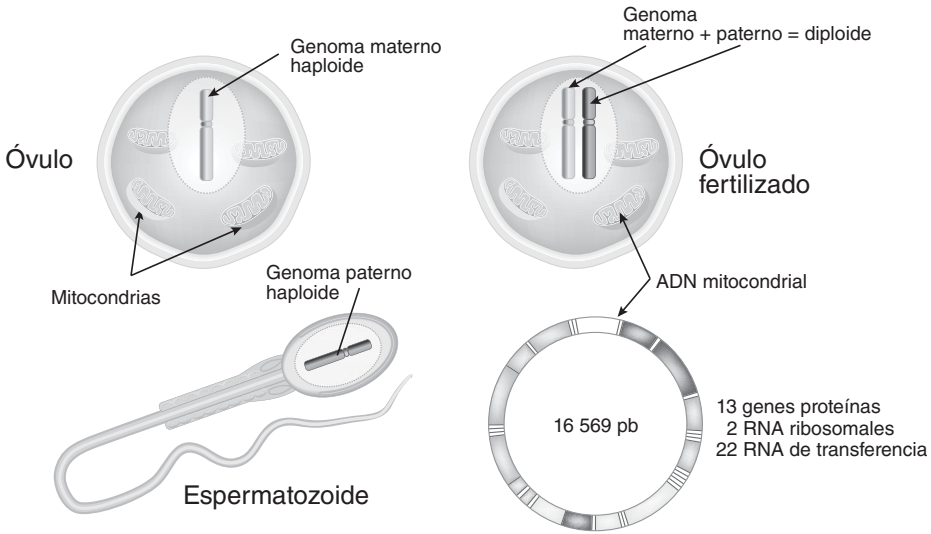


Figura 3-26. El DNA mitocondrial en ovocitos, espermatozoides y cigoto.

mitocondrial y las más de 1 000 proteínas que forman parte de las mitocondrias están codificados por genes nucleares y, por tanto, se sintetizan en el citoplasma y deben ser importados a la matriz mitocondrial.

La figura 3-26 muestra un esquema del mapa del genoma mitocondrial, en comparación con el genoma nuclear; su secuencia revela una extremada economía en la organización génica, ya que entre ellos hay muy pocas secuencias no codificantes; esta economía incluso llega al extremo de que los codones de alto de la traducción no están codificados en el genoma mitocondrial sino que son agregados con la poliadenilación de los RNAm. En realidad, el genoma mitocondrial humano codifica sólo para 13 proteínas de las más de 1 000 proteínas que determinan las funciones mitocondriales. Estas 13 proteínas son componentes de tres de los cuatro complejos multiproteicos que controlan el flujo de electrones, y que constituyen la cadena respiratoria mitocondrial y del complejo responsable de la síntesis de ATP o ATP sintasa (figura 3-27).

Entre eucariontes y procariontes hay pequeñas diferencias en el código genético, y esas mismas se presentan en el código genético mitocondrial (parte inferior de la figura 3-13). El codón UAG codifica para triptófano, en lugar de ser un codón de alto de la traducción. El codón AUA codifica para metionina en vez de ser un codón para isoleucina. AGA y AGG sirven como codones de alto de la traducción en lugar de codificar para arginina. Además, AUA y quizá AUU actúan como codones de inicio de la traducción junto con AUG.

Hay tres características del DNAmt humano que lo hacen de especial interés para el estudio genético:

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

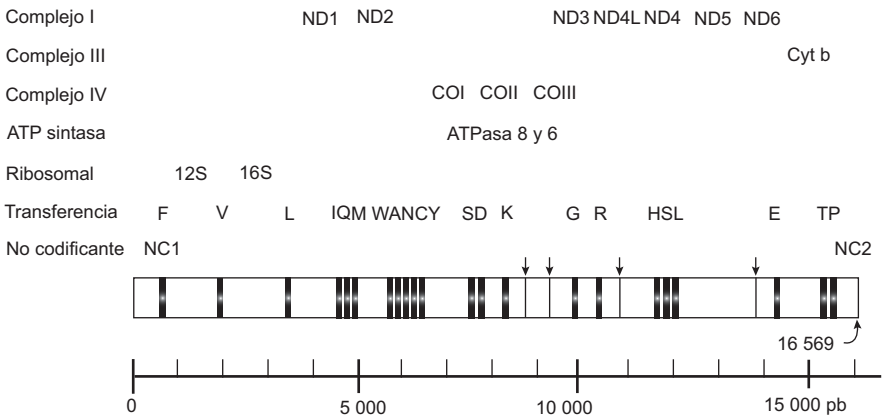


Figura 3-27. Mapa lineal del DNA mitocondrial y distribución de genes. En la parte superior se indica el nombre y la posición de los 37 genes del genoma mitocondrial humano, agrupados en siete categorías. Hay seis genes del complejo respiratorio I (Complejo I); uno del complejo respiratorio III (Complejo III); tres del complejo respiratorio IV (Complejo IV); dos de la ATP sintasa; dos de RNAs ribosomales (Ribosomales), y 22 de los RNAs de transferencia (Transferencia). También están representadas las dos regiones no codificantes (NC). En el mapa de la parte inferior, todas las cajas negras y blancas corresponden a genes y sólo las líneas indicadas con flechas representan separaciones entre genes contiguos. La escala permite ubicar a los genes a lo largo de las 16 569 pb.

1. Durante la fertilización, el DNA del espermatozoide entra al cigoto, pero son pocas las mitocondrias del espermatozoide que pueden hacerlo, las cuales son eliminadas por un proceso activo. Por lo anterior, se considera que las mitocondrias del cigoto son todas de origen materno (figura 3-26).
2. El DNAmt tiene una tasa de mutación de 5 a 10 veces mayor a la del genoma nuclear, lo que resulta de su continua exposición al estrés oxidativo que genera la cadena de transporte de electrones. Esta elevada tasa se presenta a pesar de que existen mecanismos de reparación que trabajan de forma continua y son responsables de una elevada frecuencia de sitios polimórficos. Estos polimorfismos son responsables de una gran diversidad en los genomas mitocondriales humanos que se pueden visualizar por "fragmentos de restricción de tamaño variable" (FRTV). Tales polimorfismos se correlacionan con el origen étnico y geográfico de los individuos que constituyen diversas poblaciones actuales.
3. Como se mencionó en el capítulo 2, mientras que la mitosis asegura la segregación balanceada de las copias del material genético del núcleo, no hay ningún mecanismo que haga lo mismo para las mitocondrias y por tanto las mitocondrias con genomas que portan mutaciones se heredan de forma azarosa. Esto puede generar células con

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

un exceso de mitocondrias con genomas mutados, a tal grado que afecte su posibilidad de suplir suficiente energía. En estas condiciones se presentan enfermedades con un patrón en mosaico, ya que no todas las células tienen el mismo número de mitocondrias con DNA mutado.

Estas propiedades hacen que el análisis del DNAmt sea muy atractivo y, sobre todo, adecuado para las investigaciones antropológicas y médicas de la especie humana.

HOMO- Y HETEROPLASMÍA

Un punto de relevancia genética que se desprende de la estructura celular es el hecho de que una célula humana contiene muchas mitocondrias, cada una con un juego de material genético mitocondrial. De hecho, una célula humana contiene más de 1 000 mitocondrias y, por tanto, el mismo número de genomas mitocondriales, en contraposición a sólo un juego de cromosomas somáticos ubicados en el interior del núcleo. Mientras que la mitosis asegura la segregación balanceada de las copias del material genético del núcleo, no hay ningún mecanismo que haga lo mismo para las mitocondrias. Su material genético, al igual que el DNA nuclear, puede sufrir mutaciones en algunas mitocondrias y no en otras. Se habla de homoplasmía cuando el DNA de todas las mitocondrias es igual entre sí, y de heteroplasmía cuando una porción de ellas es distinta. Esta diferencia en la segregación azarosa de las mitocondrias y de su material genético se manifiesta en enfermedades cuando las células hijas reciben más del 50% de los genomas mitocondriales con mutaciones. Estos padecimientos se caracterizan de manera principal por encefalopatías, retraso mental, convulsiones, disfunción muscular y acidosis láctica. Este tema se desarrolla con mayor detalle en el capítulo 5 bajo el tema de herencia mitocondrial.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 4

Herencia mendeliana simple o monogénica

Antes de Mendel se creía que las características de los progenitores se "mezclaban" en los descendientes, como si fueran dos fluidos. Si bien ese concepto podría ser aceptable para algunas características cuantitativas y continuas, como estatura, peso, pigmentación de la piel, entre otros, es obvio que no permitía explicar cómo se distribuían en la progenie algunos rasgos familiares discontinuos, que en cierta forma siguen la ley del todo o nada en su manifestación, por ejemplo hemofilia, albinismo, etc.

EXPERIMENTOS DE MENDEL

Gregor Mendel estudió algunas características bien definidas y contrastantes en la progenie de los guisantes de jardín. Por ejemplo, las semillas podían ser amarillas o verdes, y de superficie redonda o rugosa.

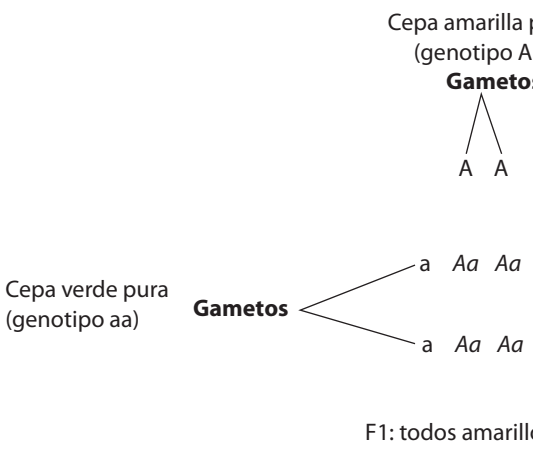
PRIMERA LEY DE MENDEL

Si se cruzan entre sí dos cepas puras para un carácter, todos los miembros de la primera generación serán iguales entre sí e iguales a uno de los progenitores.

Cuando una cepa pura de semillas amarillas se cruzaba con una cepa también pura de semillas verdes, en la primera generación filial (progenie F1) todas las semillas eran amarillas. Si los miembros de esa progenie F1 se cruzaban entre sí, en la segunda generación filial (F2) se obtenían guisantes con semillas amarillas y guisantes con semillas verdes, en una proporción de tres a uno (cuadro 4-1). Mendel repitió

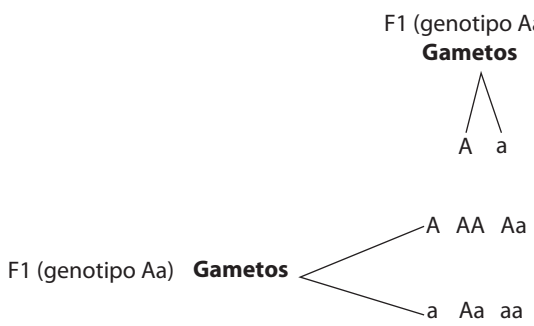
Cuadro 4-1. Ejemplo de un experimento de Mendel, en que cruzó plantas que diferían en una sola característica monogénica (semillas amarillas y verdes). En itálicas se representan los genotipos resultantes de las cruzas y que constituyen la generación F1

Primera cruza: cepa amarilla pura con cepa verde pura



F1: todos amarillos (*Aa*)

Segunda cruza: F1 con F1



F2: 3 amarillos (1AA, 2Aa), 1 verde (aa)

los mismos experimentos en múltiples ocasiones y con diferentes características y siempre obtuvo resultados semejantes y reproducibles, por lo que concluyó que las características que se heredan así deben ser dadas por un par de factores que son los que ahora se conocen como genes. En el ejemplo, una de las características (el color amarillo de las semillas) es dominante sobre la otra, ya que todos los miembros de F1 la muestran. El hecho de que ambas características se observen en la progenie F2, es decir, que reaparezcan las semillas verdes, quiere decir que el par de genes que determinan una característica se separan, hay segregación de los mismos en la gametogénesis y cada uno de ellos va a uno de los dos ga-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

metos resultantes de ese proceso. Ésta es la primera ley de Mendel o ley de la segregación de los alelos.

SEGUNDA LEY DE MENDEL

De manera posterior, Mendel hizo una serie de experimentos en los que cruzó cepas puras que diferían en dos características bien definidas al mismo tiempo, por ejemplo, cepas de semillas redondas y amarillas las cruzó con cepas de semillas rugosas y verdes. En estos experimentos, en la generación F1 se obtenía sólo semillas con las dos características dominantes, en este caso, redondas y amarillas. En la generación F2 se observaban cuatro combinaciones: las dos originales redondas y amarillas, y rugosas y verdes, en una proporción de 9 a 1, y dos nuevas combinaciones, a saber, rugosas y amarillas, y redondas y verdes, en una proporción de 3 a 3 (cuadro 4-2). Estos experimentos demostraban que los pares

Cuadro 4-2. Ejemplo de un experimento de Mendel, en que cruzó plantas que diferían en dos características monogénicas (semillas redondas/amarillas y rugosas/verdes). En itálicas se indican los genotipos resultantes de las cruzas que constituyen la generación F1

Primera cruza: cepa pura redonda/amarilla con cepa pura rugosa verde					
	Cepa pura redonda/amarilla (genotipo RR/AA) **Gametos:**				
Cepa pura rugosa/verde (genotipo rr/aa)			**RA**	**RA**	
		ra	RrAa	RrAa	
	Gametos				
		ra	RrAa	RrAa	
	F1 todas redondas/amarillas (RrAa)				
Segunda cruza: F1 con F1					
	F1 (genotipo RrAa) **Gametos**:				
		RA	**Ra**	**rA**	**ra**
	RA	RRAA	RRAa	RrAA	RrAa
F1(RrAa) **Gametos**	**Ra**	RRAa	RRaa	RrAa	Rraa
	rA	RrAA	RrAa	rrAA	rrAa
	ra	RrAa	Rraa	rrAa	rraa
F2:	9 redondas/amarillas(1RRAA; 2RRAa; 2RrAA; 4RrAa) 3 rugosas /amarillas (2rrAa; 1rrAA) 3 redondas/verdes (2Rraa; 1RRaa) 1 rugosa/verde (1rr/aa)				

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de genes que determinan diferentes características se separan o segregan "independientemente" unos de otros en la gametogénesis, lo cual constituye la segunda ley de Mendel o de la segregación independiente. Ahora se sabe que no son los genes que forman un par los que se separan de forma independiente sino los cromosomas como un todo.

HERENCIA MENDELIANA SIMPLE

Como se señaló en el capítulo 2, a los individuos que tienen un par de alelos iguales, ya sea AA o aa, se dice que son homocigotos para ese par de genes y heterocigotos a los Aa. Al gen determinante de un carácter que se manifiesta de forma plena en el heterocigoto se le llama dominante, y recesivo el que sólo se manifiesta en el homocigoto aa. Cuando ambos genes se expresan, se dice que son codominantes. Se ha hecho costumbre representar con la misma letra, mayúscula y minúscula, un par de alelos, y se acepta que la mayúscula representa dominancia y minúscula, la recesividad. La herencia mendeliana simple o monogénica, lo mismo la autosómica que la ligada al cromosoma X, puede ser dominante, recesiva o codominante.

Cabe aclarar que si bien los conceptos dominante y recesivo son útiles en un nivel fenotípico, como se observará más adelante, desde el punto de vista bioquímico casi siempre se puede demostrar que los genes recesivos sí se expresan. Un buen ejemplo es la anemia de células falciformes, en la que los sujetos enfermos son homocigotos para el gen anormal; un gen procede del padre y el otro de la madre, ambos heterocigotos clínicamente sanos. Desde el punto de vista bioquímico, ambos progenitores tienen 50% de hemoglobina normal A y casi lo mismo de hemoglobina anormal S, la que en esa proporción no altera la función de la molécula y por tanto el fenotipo es normal, mientras que el homocigoto anormal tiene casi 100% de hemoglobina S, que en esa proporción produce todos los síntomas y signos de la enfermedad. La persona que herede ambos genes normales A es homocigoto para este alelo, clínicamente sano y no tiene, por tanto, hemoglobina S.

Todos los rasgos, incluso las enfermedades monogénicas, tienen algunas propiedades en común, a saber: a) cuando se analiza una población en relación con la presencia o no de un carácter o enfermedad, se encuentran dos tipos de individuos: los que tienen el rasgo y los que no lo tienen; b) los árboles genealógicos de las familias en las que hay individuos afectados suelen ser típicos y por sí mismos sugieren el tipo de herencia; c) el riesgo de que se repita la misma enfermedad en los parientes de primer grado es elevado. El árbol genealógico es útil para el estudio de las enfermedades monogénicas. En la figura 4-1 se observan los símbolos más empleados. En el caso de familias muy complejas, la cantidad y tipo de símbolos pueden modificarse para lograr una mejor descripción del caso.

En la actualidad se conocen en el ser humano alrededor de 19 900 características monogénicas autosómicas, 1 170 ligadas al X y 59 ligadas al Y.

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Es la determinada por los genes localizados en los autosomas y se manifiesta por la acción de un solo miembro de un par de alelos, es decir, en el heterocigoto.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

	Masculino	Femenino	Sexo no identificado	Comentarios
Individuo				Asignar sexo por fenotipo, no anotar edad dentro del símbolo
Individuos afectados				Se usa solo cuando el individuo está afectado clínicamente
Múltiples individuos número conocido	5	5	5	El número de hermanos se escribe en el símbolo. Los individuos afectados no se agrupan
Múltiples individuos número desconocido	n	n	n	Se usa “n” en lugar de “?”
Individuo fallecido				
Consultante			Individuo que acude a la consulta por asesoramiento genético o pruebas genéticas	
Propósitus			Afectado que acude a atención médica, independiente de otros miembros de la familia	
Muerte prenatal óbito	Ob	Ob	Ob	Incluir la edad gestacional y el cariotipo si se conoce
Embarazo	E 20 sg 47,XX,+21	E	E	Edad gestacional y cariotipo si se conoce abajo del símbolo

Figura 4-1. Símbolos más usados para la elaboración del árbol genealógico.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Embarazos que no llegan a término	Afectados	No afectados	
Aborto espontáneo	18 sg fem	< 10 sg	Si se conoce la edad gestacional y sexo escribirlo abajo del símtolo, indicar diagnóstico en el índice de leyendas
Aborto inducido	16 sg 47,XX,+18		
Embarazo ectópico	ECT		Escribir ECT abajo del símbolo
	Pareja Matrimonio		Portador o portadora, no manifiesta la enfermedad
	Pareja Consanguínea		Portador presintomático o asintomático, no presenta síntomas en el momento pero puede manifestarlo después
	Infertilidad		
	Gemelos monocigotos		
	Gemelos dicigotos		
	Cigocidad desconocida		
	Hijo adoptado		

Figura 4-1 *(continuación)*. Símbolos más usados para la elaboración del árbol genealógico.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pedigrí en este tipo de herencia son típicos; hay individuos afectados en varias generaciones, por lo que se dice que es una transmisión hereditaria de tipo vertical (figura 4-2). En efecto, de manera habitual, el padre o la madre del caso índice tiene el rasgo, carácter o padecimiento; puede haber hermanos y hermanas del caso índice afectados (50%), y los hijos de un individuo enfermo tienen un riesgo también de 50% de estar afectados. Cabe insistir en que la dominancia es un concepto relativo y se refiere a la acción del gen y no tiene que ver con la frecuencia ni con la gravedad del trastorno. También es pertinente aclarar, para fines de asesoramiento genético, que cada hijo es un suceso independiente, y por tanto cada hijo de un sujeto afectado tiene una probabilidad de 50% de heredar el rasgo y 50% de no heredarlo, y que en nada influye la cantidad de hijos sanos o enfermos que con anterioridad haya tenido el progenitor afectado. Pero las

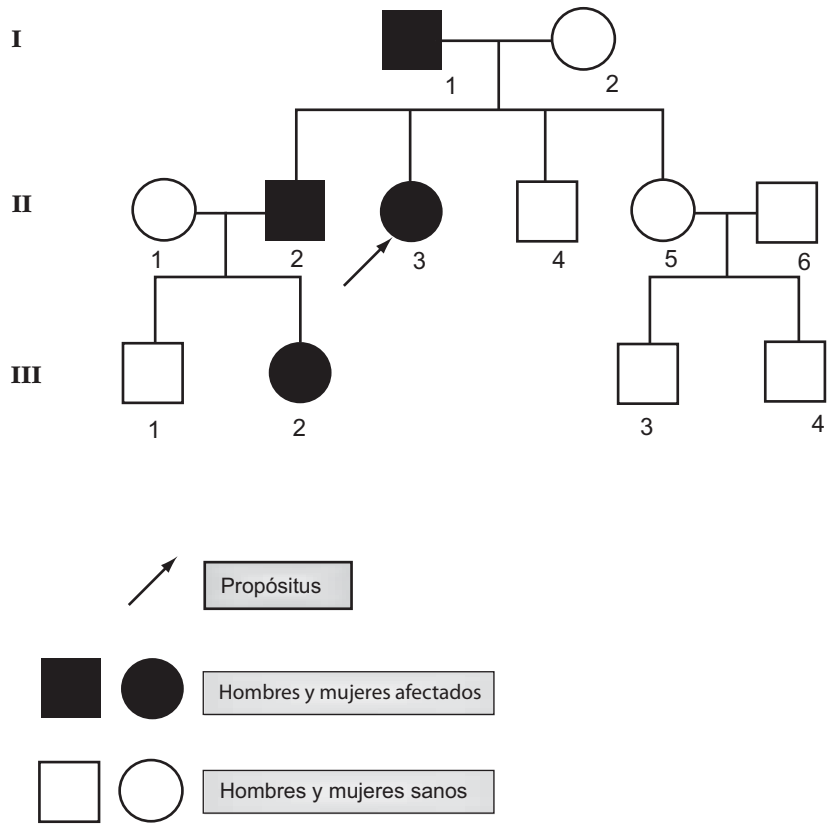


Figura 4-2. Pedigrí típico de herencia autosómica dominante.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

familias en la especie humana están constituidas por relativamente pocos individuos, aun las consideradas prolíficas, si se comparan con las descendencias en otras especies, lo que impide observar lo que de forma hipotética se espera en el caso de una enfermedad autosómica dominante, o sea, que de manera exacta la mitad de los hijos de un progenitor afectado padezca la enfermedad y que la otra mitad sea sana. Lo habitual es que en esas familias haya desviaciones en ambos sentidos, ya sea más hermanos afectados que sanos o viceversa. De los hijos de un individuo afectado sólo pueden transmitir la enfermedad a su progenie los que tengan el gen dominante; un hijo o un hermano sano de un individuo afectado no pueden transmitir la enfermedad, porque no tienen el gen anormal, aunque hay excepciones a esta regla, que es importante tener presentes. A pesar de que todos los individuos heterocigotos de una familia tienen el mismo gen anormal, a veces se observa que hay diferencias en las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad, como el tiempo en que se inician los síntomas y signos, y su magnitud. Este fenómeno, llamado expresividad variable, se observa con cierta frecuencia en algunos de los padecimientos autosómicos dominantes; asimismo, a veces puede verse que un individuo que de manera forzosa debe tener un gen autosómico dominante —porque lo ha heredado de uno de los progenitores y lo ha transmitido a varios de sus descendientes— no lo manifieste. A este fenómeno se le denomina de no penetrancia. Esas dos excepciones, expresividad variable y no penetrancia, deben tenerse en consideración cuando se asesora en el ámbito genético a una familia con algún padecimiento autosómico dominante.

En algunas enfermedades autosómicas dominantes es común que ambos progenitores tengan fenotipo normal y el caso índice sea producto de una mutación *de novo* que se ha producido en el gameto de alguno de ellos. En ciertos padecimientos autosómicos dominantes, como síndrome de Apert, miositis osificante progresiva, síndrome de Marfan y acondroplasia, la frecuencia de las mutaciones *de novo* aumenta a medida que la edad del padre se incrementa, y en algunas enfermedades, como el retinoblastoma y la neurofibromatosis, el análisis del DNA muestra un exceso de mutaciones *de novo* de origen paterno.

HERENCIA AUTOSÓMICA CODOMINANTE

En este caso, ambos alelos se manifiestan como dominantes. Los pedigríes de estos rasgos recuerdan a los de la herencia autosómica dominante, excepto por el hecho de que ambos alelos son identificables. Algunos de los rasgos más comunes e importantes en el contexto médico y antropológico se resumen en el cuadro 4-3. Entre ellos se encuentran los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (VTFR), que a diferencia

Cuadro 4-3. Ejemplo de algunos rasgos autosómicos codominantes

Grupos sanguíneos	ABO, Duffy, Kell, Kidd, MNS
Enzimas eritrocíticas	Fosfatasa ácida
Proteínas séricas	Haptoglobina
Antígenos de superficie celular	Sistema HLA
Variación en el tamaño de los fragmentos de restricción (VTFR)	

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los demás polimorfismos, no se identifican por sus efectos fenotípicos, sino por análisis directo.

La herencia de uno de esos polimorfismos, el gen receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés *low density lipoprotein*), localizado en el cromosoma 19, se ilustra en el pedigrí de la figura 4-3. Los fragmentos polimórficos son 16.5 y 14 kb y como cada individuo tiene dos cromosomas 19, cada uno de los individuos puede ser: homocigoto 16.5/ 16.5, heterocigoto 16.5/14 u homocigoto 14/14. Cada fragmento puede identificarse en cada individuo y rastrearse en generaciones sucesivas. La posibilidad de distinguir la presencia de cualquiera de los dos alelos es el sello característico de la herencia codominante.

Para muchos de los rasgos codominantes señalados en el **cuadro 4-3**, el más raro o infrecuente de los alelos en un determinado *locus* tiene una frecuencia de más de 1% en la población, por lo que, por definición, son ejemplos de polimorfismos genéticos y, como tales, útiles para el estudio de poblaciones (capítulo 11) y para el análisis de "enlace" (ligamiento) génico.

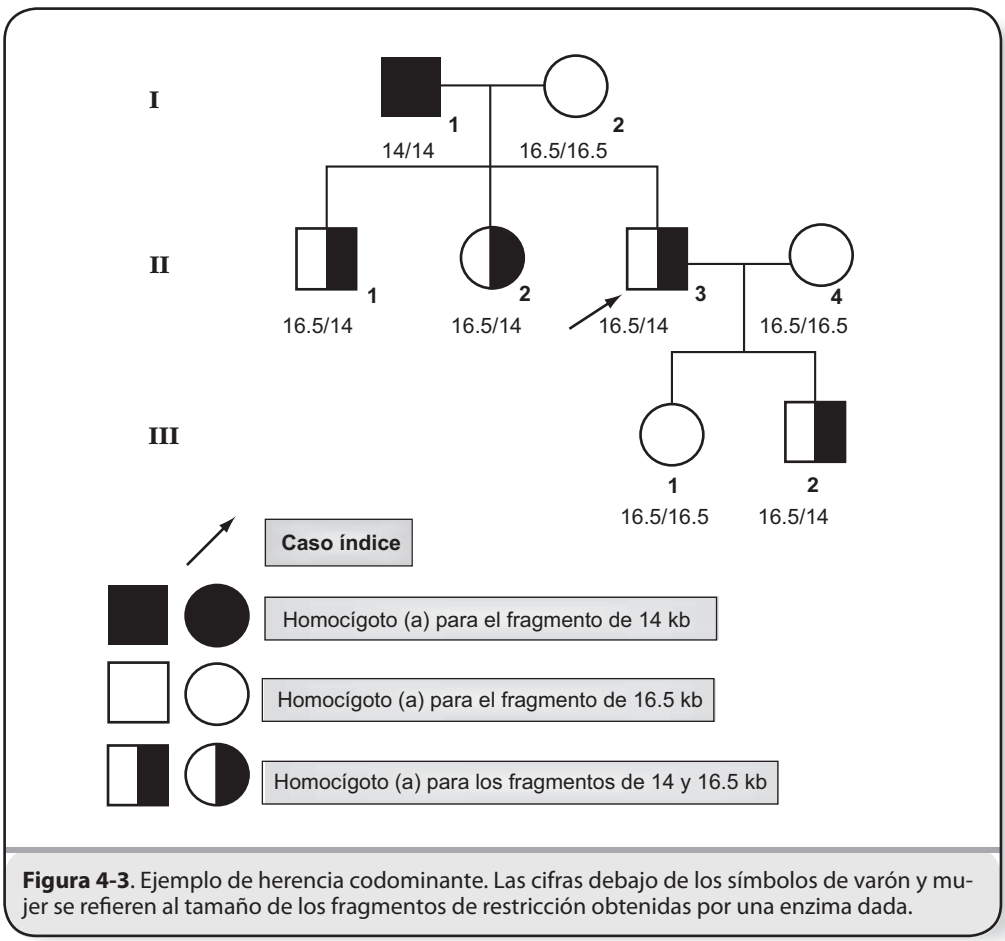


Figura 4-3. Ejemplo de herencia codominante. Las cifras debajo de los símbolos de varón y mujer se refieren al tamaño de los fragmentos de restricción obtenidas por una enzima dada.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Uno de los ejemplos de herencia codominante mejor conocido es el de los grupos sanguíneos AB0, en el que una persona que hereda el grupo A de su padre y el grupo B de su madre tendrá un grupo sanguíneo AB debido a que tanto A como B son codominantes. El sistema de grupos sanguíneos AB0 ejemplifica las tres situaciones: 1) los individuos homocigotos para el gen A (doble dosis) o heterocigotos para los genes A y 0, son fenotípicamente de grupo sanguíneo A y un fenómeno similar ocurre para los sujetos BB y B0, que son del grupo B; en ambos casos, A y B son dominantes en relación con el gen 0; 2) el grupo sanguíneo 0 sólo se da en sujetos homocigotos para este gen, por lo que es recesivo, y 3) las personas con un gen A y el otro B tienen el grupo AB, por lo que A y B son codominantes.

Herencia autosómica recesiva

En este caso, la enfermedad o la característica sólo se expresa cuando el individuo es homocigoto para un par de alelos, es decir, para que se manifieste la acción del gen debe encontrarse en doble dosis.

Los árboles genealógicos son también típicos, pero diferentes a los de la herencia autosómica dominante (cuadro 4-4). En la figura 4-4 se observa un pedigrí de una familia con un problema autosómico recesivo. Se aprecia en él que los individuos afectados se encuentran en una sola generación, son hermanos y hermanas, hijos de progenitores sanos. Como ambos progenitores de un individuo afectado son sanos, pero heterocigotos, cada uno de sus hijos tiene un riesgo de 25% de estar afectado y 25% de ser sano no portador y 50% de ser heterocigoto sano como sus progenitores.

La posibilidad de distinguir a los heterocigotos sanos de los homocigotos sanos es importante para el asesoramiento genético, y en la actualidad, con las técnicas de biología molecular, es posible hacerlo en algunas enfermedades. La importancia estriba en el hecho de que los homocigotos normales nunca transmiten la enfermedad a su descendencia, mientras que los heterocigotos, aunque también sanos, pueden transmitirla en ocasiones cuando tienen hijos con otro heterocigoto para el mismo gen anormal, lo que sucede con relativa frecuencia cuando una pareja es consanguínea o en las poblaciones en que la frecuencia de un gen recesivo es elevada y hay endogamia. En esta última situación, los árboles genealógicos de los padecimientos recesivos pueden aparentar una transmisión vertical de la enfermedad, imitando la herencia autosómica dominante.

Cuadro 4-4. Comparación entre las peculiaridades de la herencia autosómica dominante y la recesiva

Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Se expresa en el heterocigoto	Se expresa en el homocigoto
En promedio, 50% de los hijos está afectado	25% de los hijos está afectado
Igual frecuencia en uno y otro sexo	Igual frecuencia en uno y otro sexo
Efecto de la edad paterna en las mutaciones de novo	La edad paterna y materna no tienen efecto
Expresividad variable	Expresividad familiar constante
Pedigrí vertical (afectados en varias generaciones)	Pedigrí horizontal (afectados en una sola generación), consanguinidad frecuente en los progenitores

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

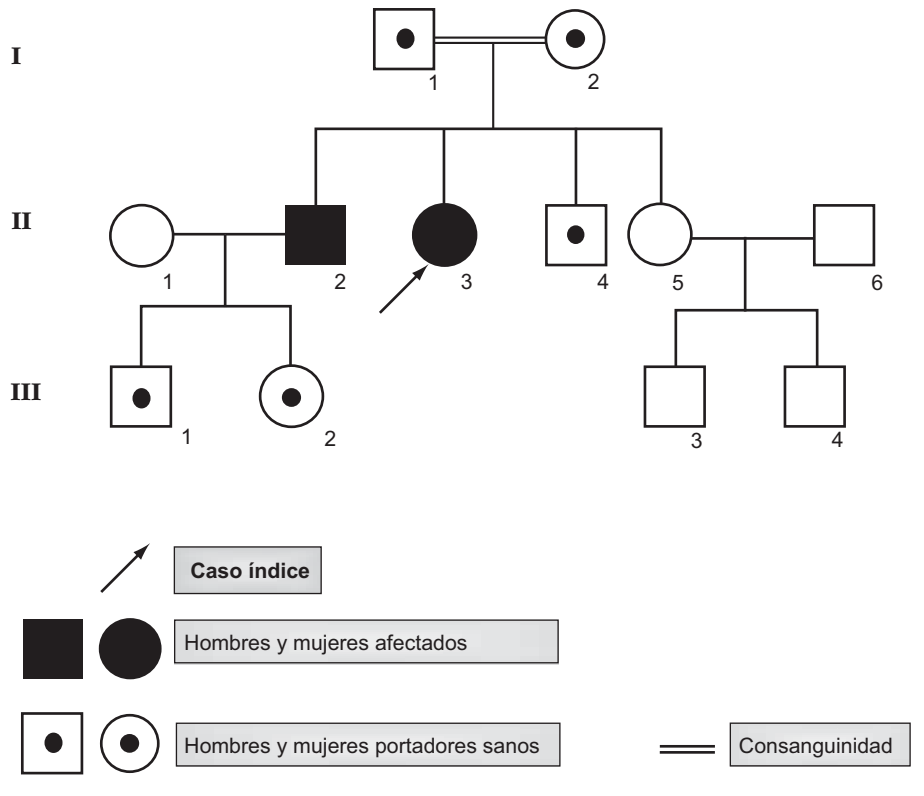


Figura 4-4. Pedigrí típico de herencia autosómica recesiva.

La consanguinidad aumenta el riesgo de que ocurran las enfermedades recesivas y se observa con más frecuencia que en la población general entre las parejas que han tenido algún hijo afectado. Esto se debe a que cuanto más cercano es el parentesco entre dos individuos, mayor es el número de genes que tienen en común (figura 4-5). En efecto, como los hijos reciben la mitad de los cromosomas de la madre y la otra mitad del padre, 50% de los genes son frecuentes entre los progenitores y los hijos; asimismo, la mitad de los genes son comunes entre los hermanos.

Los matrimonios consanguíneos más habituales son entre primos hermanos y entre tío(a) y sobrina(o). En el primer caso, la pareja tiene en común 12.5% de los genes y en el segundo 25%. Las uniones incestuosas (padre-hija, madre-hijo, hermano-hermana) tienen 50% de genes en común y cuando ocurren conllevan un riesgo muy elevado de producir hijos con padecimientos autosómicos recesivos.

Algunos padecimientos autosómicos recesivos son más frecuentes en ciertas poblaciones o grupos étnicos (cuadro 4-5). Así, por ejemplo, la enfermedad hemolítica de células

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

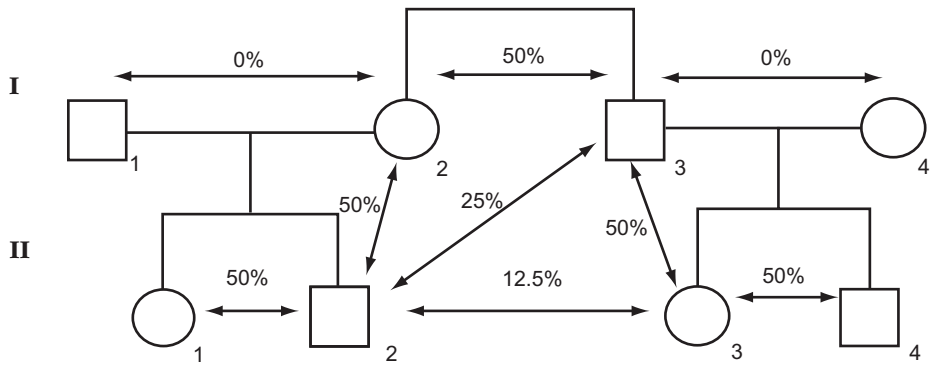


Figura 4-5. Proporción teórica de genes compartidos por individuos con distintos grados de parentesco.

Cuadro 4-5. Asociación entre grupos étnicos y algunas enfermedades autosómicas recesivas

Enfermedad	Grupos étnicos
β Talasemia	Chipriotas, griegos, italianos, hindúes, chinos, turcos, afroamericanos
Enfermedad de células falciformes	Negros africanos, jamaiquinos
Enfermedad de Tay-Sachs	Judíos Azhkenazi
Enfermedad de Gaucher	Judíos Azhkenazi
Síndrome de Bloom	Judíos Azhkenazi
Inmunodeficiencia combinada severa	Indios apaches
Síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita	Esquimales
Fibrosis quística	Caucásicos
Albinismo	Negros de la Isla de San Blas (Panamá)

en hoz (falciformes) afecta a uno de cada cuatro africanos en algunas zonas donde la frecuencia de los heterocigotos es casi de uno en dos. En ocasiones, la frecuencia elevada de un determinado padecimiento en alguna población de debe a que los heterocigotos tienen una ventaja selectiva en relación con una enfermedad endémica. En zonas de alta incidencia de paludismo (como en algunas regiones del África subsahariana), los individuos portadores de anemia de células falciformes están protegidos de padecer la infección palúdica grave debido a que la forma de sus eritrocitos no favorece la enfermedad, lo cual les confiere una ventaja selectiva sobre los homocigotos normales.

Algunas de las características autosómicas recesivas más comunes e importantes de tipo clínico se resumen en el cuadro 4-6.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 4-6. Frecuencia aproximada de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes	
Enfermedad	**Frecuencia por 1 000 nacimientos**
Fibrosis quística	0.5
Sordera congénita	0.2
Fenilcetonuria	0.1
Atrofia muscular espinal	0.1
Hiperplasia suprarrenal congénita	0.1
Mucopolisacaridosis	0.1

Heterocigoto compuesto y doble heterocigoto

En varios padecimientos autosómicos recesivos existen diversos alelos mutados para el mismo gen que pueden causar la enfermedad. Un individuo afectado que tiene dos alelos mutados diferentes se dice que es un heterocigoto compuesto. Esto ocurre en algunos padecimientos comunes, como la fibrosis quística, para la cual se han descrito más de 130 variantes alélicas.

Por otro lado, un individuo puede ser portador heterocigoto de dos diferentes enfermedades autosómicas recesivas, en cuyo caso se habla de un doble heterocigoto que será sano, ya que no expresa ninguna de las dos condiciones.

HERENCIA LIGADA A LOS CROMOSOMAS SEXUALES

La herencia de las características determinadas por los genes que se encuentran en los cromosomas sexuales tiene ciertas peculiaridades que derivan, precisamente, de la diferente constitución gonosómica entre la mujer y el hombre.

La mujer tiene dos cromosomas X: uno procede del padre y el otro de la madre.

Uno de los dos cromosomas X se inactiva al azar en cada una de las células somáticas en determinado momento del desarrollo embrionario (véase "lyonización" del cromosoma X, capítulo 3). Este mecanismo garantiza que el efecto cuantitativo de los genes en las células somáticas de la mujer sea igual o equivalente al ejercido por esos mismos genes en el hombre, que sólo tiene un cromosoma X. Esta compensación de dosis es para todos los genes que se encuentran en el cromosoma X, excepto para los que están cerca del extremo distal de los brazos cortos, que es la porción conocida como región seudoautosómica (PAR, por sus siglas en inglés), que se encuentran también en la porción distal de los brazos cortos del cromosoma Y. Esta región sí recombina y escapa a la inactivación, como lo hace el gen de la sulfatasa esteroidea y el del antígeno Xg de los eritrocitos.

Según lo anterior, la mujer es en realidad un "mosaico", en teoría con 50% de las células con el cromosoma X paterno activo y 50% de las células con el cromosoma X materno activo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las peculiaridades de los pedigríes dependen de cuál de los cromosomas sexuales, X o Y, contiene el gen mutado y de si la acción del gen es recesiva o dominante. En ocasiones, los pedigríes de la herencia ligada al cromosoma X simulan los rasgos autosómicos dominantes con limitación a un sexo.

En la herencia autosómica con limitación a un sexo existen factores exógenos, endógenos, hormonales o fisiológicos, que hacen que la característica se manifieste en un solo sexo; esto ocurre, por ejemplo, en la calvicie, donde los varones son los más afectados.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

En este tipo de herencia, el gen que origina la enfermedad, la característica o el rasgo, se localiza en el cromosoma X. Los pedigrí de esas familias son típicos y se identifican porque las mujeres heterocigotas (portadoras del gen) son clínicamente sanas, pero transmiten el gen a algunos de sus hijos varones; en teoría, a 50% de ellos. El padre no puede transmitir la enfermedad a sus hijos varones, porque heredan el cromosoma Y de él; en cambio, todas sus hijas serán portadoras, heterocigotas sanas, dado que heredan siempre el cromosoma X paterno. Es por ello que en los pedigrí sólo se observan, en la mayor parte de las ocasiones, varones afectados, hijos de madres portadoras.

En la figura 4-6 se ilustra la proporción esperada de hijos afectados, hijas heterocigotas sanas, y los vástagos de uno y otro sexo nacidos de una madre portadora de un gen recesivo ligado al cromosoma X, y de un padre normal. En este caso, en promedio, la mitad de las hijas serán portadoras como la madre y la mitad de los hijos varones estarán afectados. Un pedigrí muy descriptivo es el de la figura 4-7. En éste, la mujer I-2 es heterocigota obligada, que ha tenido un hijo afectado (II-2) y una hija (II-5) que se sabe es portadora, pues ha tenido, a su vez, un hijo afectado (III-4). Se aprecia que sólo los varones están aquejados (II·2 y III-4). El varón III-l, hijo de II-2, es sano porque recibió el cromosoma X normal de la madre II-l y el cromosoma Y del padre afectado II-2. La hija de II-2 es heterocigota, al heredar de manera forzosa el cromosoma X del padre, que es el que tiene el gen anormal y uno de los dos cromosomas X normales de la madre. Así, la herencia autosómica dominante es vertical; la autosómica recesiva, horizontal, y la herencia recesiva ligada al cromosoma X es en zigzag o como el movimiento del caballo en el ajedrez.

De manera habitual, la mujer portadora de un gen recesivo ligado al cromosoma X es clínicamente sana; sin embargo, debido al mecanismo de lyonización, por puro azar, la proporción de células en que se inactiva el cromosoma X normal puede apartarse de forma considerable del 50% esperado y ser mayor que el de las células en que el X inactivado tiene el gen mutado. Cuando así sucede, la mujer portadora puede manifestar los síntomas y signos de la enfermedad en mayor o menor grado, lo que permite la identificación antes de que tenga hijos. La misma situación puede presentarse cuando: 1) hay una mutación *de novo* en el cromosoma X normal de una portadora; 2) la mujer sólo tiene un cromosoma X, como en el síndrome de Turner (monosomía X), y 3) hay traslocación entre un cromosoma X y un autosoma.

En teoría, una mujer portadora puede sufrir una mutación *de novo* en el mismo *locus* del cromosoma X normal y en este caso se comporta como homocigota. En la mujer 45, X no puede inactivarse su único cromosoma X, porque la "nulisomía" para cualquier par de cromosomas es letal. Por último, se ha observado que cuando en una portadora hay traslocación entre un cromosoma X y un autosoma, la lyonización no es al azar y se inactiva el cromosoma X normal, por lo cual, una mujer en esta situación sufrirá la enfermedad con

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

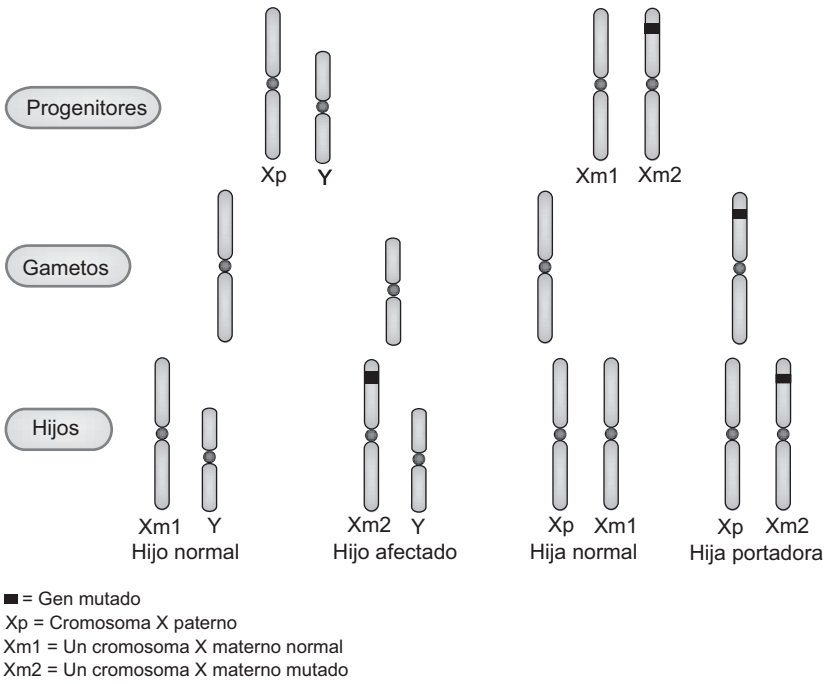


Figura 4-6. Diagrama de la descendencia esperada del matrimonio entre un varón normal y una mujer portadora de un gen recesivo ligado al cromosoma X. En ambos sexos hay 50% de posibilidades de heredar el gen normal o el anormal.

la misma magnitud que el varón afectado. Con mucho, la más común de esas excepciones es la relacionada con la lyonización atípica.

En la práctica se considera que una mujer es portadora obligada cuando tiene un hermano y un hijo afectados, o cuando ha tenido más de un hijo enfermo.

En los seres humanos se han descrito unos 650 rasgos y enfermedades recesivas ligadas con el cromosoma X. Algunos de los más conocidos e importantes en sentido clínico se tienen en el cuadro 4-7. La frecuencia de algunos de estos trastornos es diferente en distintos grupos étnicos; así, por ejemplo, la ceguera para los colores (daltonismo) es rara entre los esquimales y la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es frecuente entre la población autóctona de la cuenca del Mediterráneo.

Herencia dominante ligada al cromosoma X

Las enfermedades y características que se transmiten en dicha forma son poco frecuentes en los seres humanos. En este tipo de herencia, los hombres y las mujeres están afectados en la misma proporción, pero el varón manifiesta la enfermedad de manera uniforme en cuanto a la gravedad; mientras que en la mujer, la enfermedad es variable de un caso a otro debido a la lyonización.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

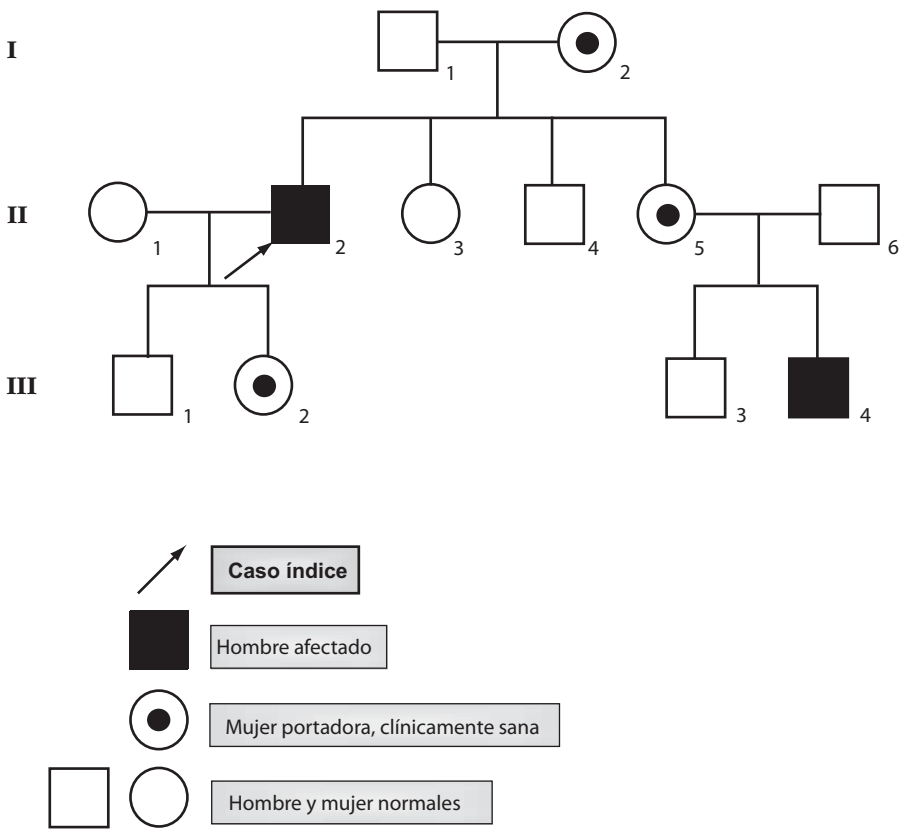


Figura 4-7. Pedigrí de una característica heredada de manera recesiva ligada al cromosoma X.

Cuadro 4-7. Algunas de las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X más comunes en el humano

Característica	Frecuencia por 10 000 varones en el Reino Unido
Daltonismo	800
Síndrome de X frágil (varones)	10
Distrofia muscular de Duchenne	3
Distrofia muscular de Becker	0.5
Hemofilia A (factor VIII)	2
Hemofilia B (factor IX)	0.3
Ictosis ligada al X	2
Agammaglobulinemia ligada al X	0.1

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pedigríes de las familias con algún padecimiento de este tipo se parecen a los de la herencia autosómica dominante, pero la diferencia fundamental estriba en que jamás se observa la transmisión del padecimiento de hombre a hombre. En la figura 4-8 se presenta un pedigrí representativo de cómo se hereda el grupo sanguíneo Xg+, determinado por un gen dominante localizado en los brazos cortos del cromosoma X. Además de ese grupo sanguíneo, hay varias enfermedades que se transmiten como dominantes ligadas al cromosoma X, por ejemplo el raquitismo resistente a la vitamina D, la **Incontinentia pigmen***ti*, y el síndrome de Rett. En estas dos últimas, los varones están afectados de manera tan grave, que los embriones masculinos son abortados de manera espontánea y por eso en los pedigrí sólo se observan mujeres aquejadas .

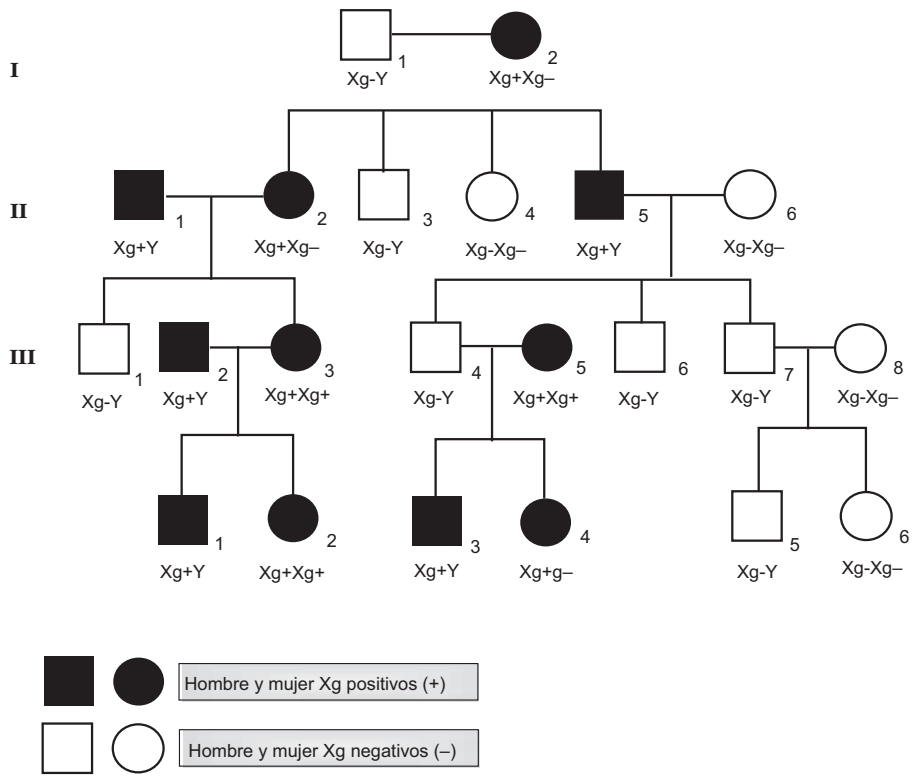


Figura 4-8. Herencia del grupo sanguíneo Xg (Xg+ es dominante sobre Xg-). En la figura se incluyen todas las combinaciones posibles de hombres +y- con mujeres +y-. Nunca hay transmisión de varón a varón, y la excepción aparente (IV-1) se debe a que hereda el Xg+ de su madre (III-3), que es homocigota positiva. Todas las hijas de varones positivos son positivas y todos los hijos de mujeres homocigotas positivas son también positivos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Herencia ligada al cromosoma Y

Se conoce también como herencia holándrica; un ejemplo es el gen productor del factor determinante de los testículos (véase capítulo de diferenciación sexual normal).

Los hombres transmiten dicho gen a todos los hijos varones, pero a ninguna de las hijas.

Si un gen localizado en la región seudoautosómica del Y (que comparten el cromosoma X y el Y) presenta una mutación, puede heredarse de una manera que aparezca como ligada al X en algunos miembros de la familia y ligada al Y en otros, dependiendo de los eventos de entrecruzamiento de la región. Un ejemplo es la pérdida de una copia del gen SHOX, que es causa de talla baja en las pacientes con síndrome de Turner, pero que en presencia de ambos sexocromosomas puede mutar o perderse en pacientes que expresan talla baja y anomalías esqueléticas sutiles.

Dominancia y recesividad

Como se describió en párrafos anteriores, cuando sólo se expresa uno de los alelos, se dice que es dominante sobre el otro, el cual, por definición, es recesivo; los genes recesivos se expresan sólo en homocigocidad. Este concepto es útil desde el punto de vista clínico, en el cual, si la presencia de un solo alelo anormal es capaz de producir enfermedad, se dice que se trata de un padecimiento dominante, mientras que cuando se requiere la presencia de ambos alelos anormales para producir enfermedad, se habla de un padecimiento autosómico recesivo, aun cuando en un nivel molecular ambos alelos se expresen casi siempre.

Congénito y hereditario

El término congénito se refiere a aquello que está presente desde el nacimiento y puede ser hereditario o no. Hereditario es un rasgo o característica que ocurre por efecto del material genético o del sistema regulador (epigenético), que puede manifestarse o no al nacimiento, pero que puede transmitirse de una generación a otra. Un ejemplo de enfermedad congénita, pero no hereditaria, es la rubéola congénita, padecimiento en el que no hay alteración genética. La corea de Huntington es un ejemplo de enfermedad hereditaria que no se manifiesta hasta el tercer decenio de vida o aun después, se transmite de padres a hijos a través de una anormalidad genética, pero nunca se expresa al nacimiento ni en los primeros años de la vida.

APORTACIONES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La aplicación de la biología molecular en el estudio de las enfermedades genéticas ha permitido conocer mejor los mecanismos subyacentes que regulan la transmisión hereditaria en condiciones consideradas atípicas. Por ejemplo, en algunos padecimientos mendelianos se observaba que se presentaba a menor edad o con mayor gravedad en generaciones sucesivas; a este fenómeno se le llamó "anticipación".

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Enfermedades como la distrofia miotónica y el X frágil presentan esta característica, cuyo mecanismo molecular depende de la expansión de tripletas de una generación a otra (ver mayores detalles en el capítulo 7).

Por otro lado, al haberse logrado clonar genes de varias enfermedades con transmisión mendeliana simple, se sabe más de la fisiopatología de esos trastornos, y se ha podido demostrar que diferentes mutaciones en el mismo gen causan variabilidad fenotípica.

Los estudios de ligamiento y de clonación en la investigación de los padecimientos mendelianos tienen el inconveniente de requerir grandes y bien caracterizadas familias de afectados, sin embargo, los nuevos métodos de secuenciación masiva de exones (segmentos del gen que se traducen en la proteína) han permitido identificar variantes en las regiones codificadoras, que han llevado a la identificación de mutaciones genéticas y posibles factores de riesgo en familias consideradas con anterioridad como no informativas. El uso de la secuenciación del exoma es creciente y se puede esperar en pocos años un gran descubrimiento de nuevas mutaciones.

En los siguientes párrafos se describirán con mayor detalle la fibrosis quística y deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, como ejemplos.

FIBROSIS QUÍSTICA

Es la enfermedad autosómica recesiva más común entre los caucásicos, y se caracteriza por alteraciones pulmonares y pancreáticas de tal magnitud que los pacientes suelen fallecer en la infancia.

En México, la fibrosis quística (FQ) afecta a 1 de cada 8 000 recién nacidos. El estudio directo del gen que origina esta enfermedad ha mostrado que existen más de 1 800 alelos diferentes capaces de alterar la función básica y son la causa de que el padecimiento tenga diversos grados de gravedad; sin embargo, sólo un pequeño grupo de estas mutaciones es el que participa en la producción de la mayoría de los casos de FQ. De todas esas mutaciones, la más frecuente es la denominada ΔF508, que consiste en una deleción de tres pares de bases.

La frecuencia de esta mutación es muy variable en diferentes grupos étnicos. En el norte de Europa, 70% de los pacientes tiene esta mutación, mientras que en el sur del mismo continente, por ejemplo España, la frecuencia es de 54%. En poblaciones de América, la frecuencia en Argentina es de 63% y en México de 97 familias no emparentadas, sólo 41% tuvo dicha mutación. En esta última población se encontraron 34 mutaciones diferentes, cinco de ellas nuevas en un total de 75% de los cromosomas estudiados; en el resto (25%), no se encontró la mutación responsable de la enfermedad.

El Colegio Americano de Genética Médica (ACMG, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) han recomendado un panel de 23 mutaciones que detectarían cerca del 88% de portadores caucásicos no-hispanos. Para población hispana, el panel debería conformarse con mutaciones propias de esta población, ya que existen diferencias en las frecuencias de las diversas mutaciones.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

DEFICIENCIA DE LA GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA ERITROCÍTICA (G-6-PD)

Se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X y es la enzimopatía hereditaria más común. Se calcula que en el mundo hay más de 400 000 000 de varones afectados.

De manera clínica se manifiesta por anemia hemolítica casi siempre autolimitada.

Se han descrito más de 400 mutaciones, cada una causante de grados variables de deficiencia de la actividad enzimática. La descripción original de cada variante se hizo con base en las características bioquímicas, como actividad enzimática, movilidad electroforética, empleo de sustratos, estabilidad al calor y otras. A partir de 1987, año en que se clonó el gen, se analizó de forma directa el DNA de los pacientes con resultados muy interesantes. En efecto, variantes que se consideraban diferentes entre sí tenían en realidad la misma mutación y el mejor ejemplo lo constituye la variante africana A-, idéntica a otras que de manera errónea se habían descrito como diferentes en el sur de España e Italia, y en varias familias mexicanas, descritas con los nombre de G-6-PD Castilla, Nayarit, Chiapas y Distrito Federal. Además, esta misma variante A-, que se pensaba era homogénea, en realidad se sabe que incluye cuando menos tres mutaciones diferentes con idéntico fenotipo. Se conoce que las mutaciones en el gen para la G6PD confieren cierta resistencia al paludismo tanto en los varones hemicigotos como en las mujeres heterocigotas, lo que ha favorecido su alta frecuencia en regiones palúdicas.

Todo lo anterior plantea la incógnita de cuál es la probabilidad de que algunas mutaciones ocurridas hace miles de años se hayan distribuido por todo el orbe, como ocurre con la variante A- o que la misma mutación haya ocurrido de forma independiente en dos lugares geográficos, como en el caso de la variante mediterránea.

HERENCIA MITOCONDRIAL

Como se vio en el capítulo 2, una célula humana contiene más de 1 000 mitocondrias, cada una con un juego de material genético mitocondrial. Su material genético, al igual que el DNA nuclear, puede sufrir mutaciones en algunas mitocondrias y en otras no, dando proporciones variables de mitocondrias mutadas y no mutadas en una misma célula. Como la segregación de las mitocondrias a las células hijas ocurre al azar, es difícil establecer patrones hereditarios, ya que la manifestación de la enfermedad dependerá tanto del número de mitocondrias mutadas que reciba como de la estirpe celular en la que se localicen. Se considera que cuando las células hijas reciben más del 50% de mitocondrias con mutación, se manifiesta el padecimiento.

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

El DNA de las mitocondrias presentes en el citoplasma es una molécula que conforma un cromosoma circular en el que se encuentran 37 genes. Si bien el DNA mitocondrial (mtDNA) se describió en 1963, no ha sido sino hasta los últimos decenios que las muta-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciones en el DNA mitocondrial han surgido como una causa principal de enfermedades hereditarias humanas. Estos males se presentan por lo menos en 1 de 10 000 adultos, pero pueden encontrarse mutaciones patógenas en 1 de 200 individuos de la población general. El DNA mitocondrial se hereda por vía materna; las mitocondrias paternas que ingresan con el espermatozoide al citoplasma desaparecen poco después de la fecundación mediante un proceso de fagocitosis (alofagia).

Las enfermedades mitocondriales afectan en mayor grado a órganos o tejidos que requieren mucha energía, como el cerebro, corazón, músculos, riñones, páncreas e hígado, por lo que se expresan de manera fenotípica con encefalopatías, retraso mental, convulsiones, disfunción muscular y acidosis láctica. Algunos ejemplos de estos padecimientos son la enfermedad de MELAS (por sus siglas en inglés, *Mitocondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like episodes*) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber, que puede ser causada por mutaciones en múltiples genes del genoma mitocondrial; se manifiesta de manera clínica por degeneración del nervio óptico y pérdida repentina e irreversible de la visión en la edad adulta temprana.

En la práctica, las dolencias con herencia mitocondrial pueden tener una marcada variación fenotípica dentro de una misma familia y es difícil establecer tanto los riesgos de recurrencia como su gravedad. Uno de los factores involucrados en esta variabilidad se debe al hecho de que las células pueden contener mitocondrias con la mutación y sin la mutación en proporciones variables (heteroplasmía), y heredar a las células hijas una mezcla indefinida de estas dos poblaciones de mitocondrias. Al ocurrir esto en los ovocitos en desarrollo, es casi imposible establecer en qué proporción o con qué riesgo una mujer heredará la condición a su descendencia.

Como se ha observado en este capítulo, las enfermedades monogénicas determinadas por mutaciones de los genes nucleares tienen características bien definidas y se manifiestan de forma habitual en los árboles genealógicos con claridad. En el caso de la herencia mitocondrial, como cada individuo recibe su mtDNA de la madre, todas las características mitocondriales normales y patológicas, siempre se heredan por linaje materno; pero a diferencia de la herencia recesiva ligada al cromosoma X, en que la madre es la portadora y sólo sus hijos varones pueden estar afectados, en la herencia mitocondrial todos los hijos de una mujer afectada también los están, tanto hombres como mujeres (figura 4-9). Además, los varones afectados nunca transmiten la enfermedad a su descendencia. En ese sentido, cuando hay individuos afectados en varias generaciones, los pedigríes pueden ser similares a los árboles genealógicos de las características autosómicas dominantes (herencia de tipo vertical), pero con una cantidad mayor de individuos aquejados en cada generación de lo que es habitual observar en la herencia autosómica dominante.

En la práctica no siempre es fácil precisar cuándo una enfermedad es de origen mitocondrial, ya que intervienen varios factores que complican y dificultan la identificación. En efecto, como hay múltiples copias del mtDNA en cada célula, el fenotipo del individuo depende de las proporciones relativas entre el gen mutado y el gen más común (también llamado "silvestre" del inglés, *wildtype*) presentes en el mtDNA de las células de un tejido determinado. El efecto fenotípico es más manifiesto en las células que contienen sólo mitocondrias con el mtDNA mutado (homoplásmicas). En las células heteroplásmicas, es decir, las que tienen mezcla de mitocondrias con mtDNA mutado y no mutado, se observa una amplia variación en la expresión fenotípica. Es por eso que en las miopatías mitocondriales, la patología puede localizarse sólo en algunos músculos y las mujeres afectadas pueden tener hijos(as) sanos si sus células gonadales están indemnes. Otra complicación para la identificación de esas miopatías mitocondriales se debe a que en las divisiones

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

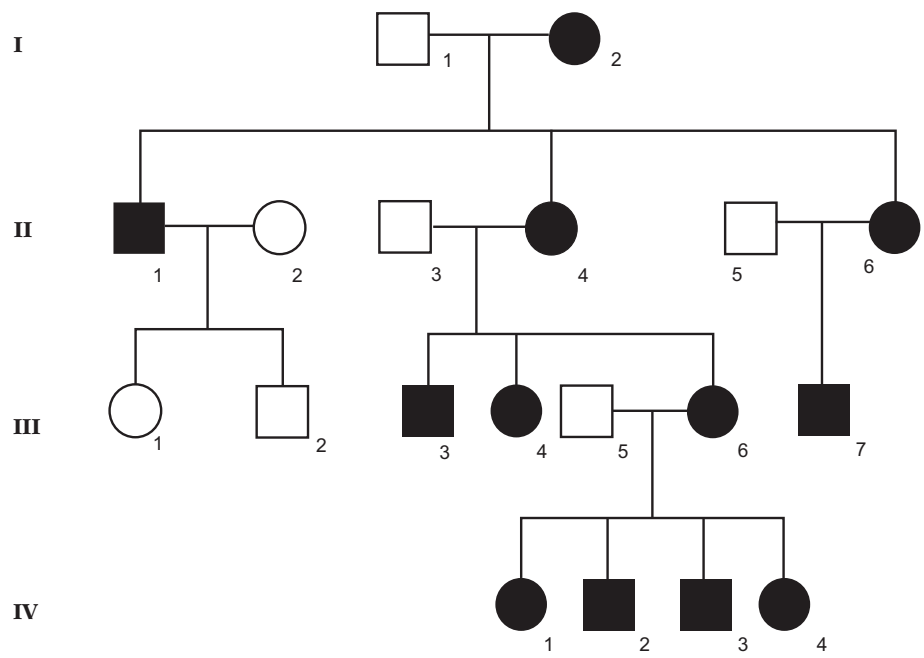


Figura 4-9. Pedigrí de una familia con una enfermedad mitocondrial, las mujeres la transmiten a todos sus hijos y los varones a ninguno.

mitóticas las proporciones entre el mtDNA mutado y el gen silvestre puede variar, a ese fenómeno se le llama segregación mitótica.

En el cuadro 4-8 se observa el tipo de anormalidades descritas en el mtDNA y algunas de las enfermedades relacionadas. En general, el fenotipo de los padecimientos mitocondriales depende de la "severidad" de la mutación; del grado de heteroplasmia de las células,

Cuadro 4-8. Defectos genéticos en algunas enfermedades mitocondriales

Tipo de alteración	Enfermedad
Defectos del DNAmt:	
Deleciones grandes	Miopatía mitocondrial (OEP, SKS)
Duplicaciones	Miopatía mitocondrial (SKS)
Mutación de punto	Miopatía mitocondrial (NOHL, EMAL)
Defectos del DNA nuclear con deleciones múltiples de DNAmt	Probables miopatías mitocondriales

OEP = oftalmoplejía externa progresiva; SKS = síndrome de Kearns-Sayre; NOHL = neuropatía óptica hereditaria de Lerber; EMAL = encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tejidos y órganos; del umbral de expresión del tejido, y de otros factores modificadores, como la edad, la acción de otros genes y el efecto de sustancias tóxicas externas.

Todas esas características y complejidades en la correlación del genotipo y del fenotipo, hacen difícil el manejo médico de los pacientes con enfermedades mitocondriales y el asesoramiento genético a los familiares. El diagnóstico debe basarse en seis elementos: 1) evaluación clínica; 2) análisis del pedigrí; 3) estudios metabólicos; 4) estudios enzimáticos de la función de la fosforilación oxidativa de los músculos esqueléticos; 5) histoquímica y microscopía electrónica de los músculos afectados, y 6) análisis de la mutación del mtDNA en los tejidos apropiados. En la práctica, la evaluación clínica de los enfermos, el análisis del pedigrí y las pruebas metabólicas suelen ser suficientes para identificar los fenotipos relacionados con mutaciones puntuales del mtDNA. En cambio, en la mayor parte de las deleciones, éstas no se detectan en las células sanguíneas y se tiene que recurrir a la biopsia de músculo y de otros tejidos, para efectuar estudios histoquímicos, enzimáticos, moleculares y de microscopía electrónica.

Por último, debe hacerse énfasis en que muchas enzimas mitocondriales están codificadas por genes nucleares, por lo que una enfermedad mitocondrial no implica de manera necesaria una herencia mitocondrial.

ASPECTOS ANTROPOLÓGICOS

La biología molecular es en la actualidad una fuente importante de información objetiva acerca de la historia de la evolución de las especies. Proporciona nuevos conocimientos acerca de las divergencias genéticas con respecto a los grandes monos africanos y sobre la manera en que los diferentes grupos humanos están relacionados o emparentados unos con otros.

El panorama de la evolución genética de la especie humana se basó hasta hace poco en las comparaciones de los productos de los genes ubicados en el núcleo celular y en ellos las mutaciones se acumulan de manera lenta; además, se heredan de ambos progenitores y se mezclan entre sí en cada generación a través de la recombinación en la meiosis, lo que hace difícil trazar la historia o el origen de determinados segmentos del DNA. Las investigaciones del mtDNA permiten ampliar el conocimiento de la historia de los genes humanos por dos razones. Primero, el mtDNA proporciona una visión amplificada de la diversidad actual de los genes humanos, porque las mutaciones se acumulan en ese mtDNA mucho más rápido que en el DNA del núcleo. Segundo, porque el mtDNA se hereda en exclusiva de la madre y no se recombina, lo que permite relacionar unos individuos con otros.

El estudio en 1987 del mtDNA en una pequeña muestra de 147 individuos pertenecientes a cinco diferentes poblaciones originó un gran debate acerca del origen del hombre moderno, al proponerse la existencia de una "Eva africana", quien habría vivido hace 200 000 años en algún lugar de África. Después se apreció que la filogenia de los diferentes tipos del mtDNA encontrados en individuos que pertenecían a las distintas poblaciones, sugería que todos los tipos de mtDNA podrían haberse originado de un mtDNA ancestral único y común. La distribución de los mtDNA compartidos por los diferentes grupos continentales indica que las poblaciones caucásicas pueden haber sido las más cercanas a una población ancestral, a partir de la cual todos los otros grupos podrían haberse diversificado.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El mtDNAse ha heredado de madre a progenie (hijos e hijas) a través de toda la historia de la humanidad y la variación que pueda haber de la secuencia de nucleótidos entre individuos y grupos de individuos refleja, entre otras cosas, la acumulación de mutaciones al paso del tiempo. Entre menos diferencias existan entres dos individuos o entre dos grupos étnicos, mayor es el grado de relación genética. Todas estas características hacen del mtDNA una herramienta sumamente útil para las investigaciones antropológicas relacionadas con el origen del hombre, la evolución y las interrelaciones entre los diferentes grupos humanos.

A pesar del considerable interés y de la profusa investigación al respecto, la polémica de cuándo y por dónde "entró" el hombre al continente americano sigue sin resolverse por completo. Entre los estudiosos del tema no hay duda de que un primitivo grupo asiático colonizó originalmente el norte de América; que esos primeros pobladores llegaron a través del puente que existía en lo que hoy día se le llama el Estrecho de Bering, el cual unía el este de Asia con Alaska, para después desplazarse hacia el sur. Lo que sigue siendo motivo de debate es saber cuándo se produce ese hecho, si ocurrió en más de una ocasión y, de ser así, qué grupos de población representaba cada una de esas olas migratorias.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 5

Herencia multifactorial o poligénica

INTRODUCCIÓN

En los experimentos clásicos de Mendel, la cruza entre los miembros de la primera generación filial (F1) daba lugar, en la segunda (F2), a ambos fenotipos de la generación parental, en una proporción de 3:1, hecho que lo llevó a establecer la ley de la segregación de los genes alelos. Sin embargo, el mismo Mendel describió resultados diferentes al cruzar, por ejemplo, guisantes de flores blancas con otras flores de color rojo púrpura. Los híbridos resultantes de esa cruza (F1) tenían flores de color menos intenso que el rojo púrpura del progenitor. En la segunda generación Mendel obtenía toda una gama de colores diferentes: desde el blanco al rojo púrpura, pasando por el violeta pálido, en vez de la proporción usual de 3:1 observada en los otros experimentos. Mendel explicó el fenómeno diciendo que "más de un par de genes participaban en la variación de la característica del color de las flores". Esta hipótesis de la herencia poligénica o multifactorial la confirmó de manera posterior Nilsson-Ehle, al estudiar la pigmentación de las semillas del trigo.

Cuando una característica es dada por un solo par de alelos se producen, en ausencia de genes dominantes o recesivos, tres fenotipos; si es determinada por dos pares de alelos, hay cinco fenotipos; con tres pares, siete fenotipos (figura 5-1), y con un número infinito de pares de alelos se obtiene una curva de distribución normal o gaussiana.

Las características monogénicas son discontinuas, es decir, se tiene o no la característica; los alelos mutantes producen fenotipos fácil de reconocer y el análisis de los pedigríes es suficiente, muchas veces, para saber si un rasgo es autosómico dominante, recesivo o ligado al cromosoma X.

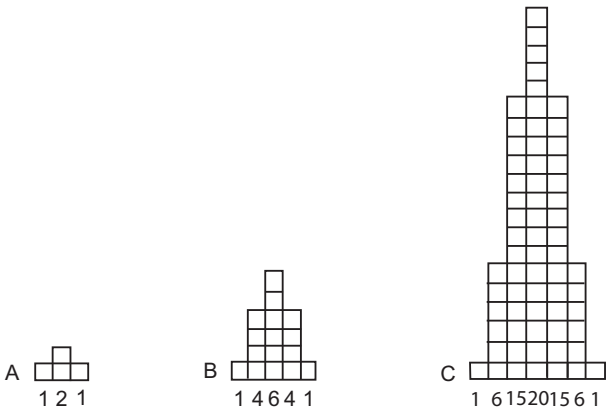


Figura 5-1. Distribución de una característica cuando es dada por un solo par de alelos (A), dos pares (B) y tres pares (C). Entre más pares intervengan, más se aproxima la distribución a una curva gaussiana.

Ahora bien, muchas características normales y patológicas del ser humano tienen un componente genético importante que no puede ser catalogado de forma clásica como mendeliano. Estas características, llamadas multifactoriales, suelen generar fenotipos continuos y el rasgo es determinado por una cantidad variable de genes situados en diferentes *loci*, y cada uno de ellos con un pequeño efecto aditivo interactuando con factores ambientales.

Para las características multifactoriales patológicas, como son muchas de las malformaciones congénitas —la hipertensión arterial o el síndrome metabólico—, el riesgo en las familias en que hay un individuo afectado es mayor que la frecuencia de esa malformación en la población general (agregación familiar), pero dentro de la misma familia, el riesgo es menor que en el caso de los trastornos monogénicos. Además, esa frecuencia en las familias decrece y se acerca de manera manifiesta a la de la población general, a medida que es más lejano al parentesco entre los miembros de la familia.

CONCEPTO DE UMBRAL

Hay otras características de la herencia multifactorial que vale la pena señalar. Una de ellas es el concepto de umbral y para explicarlo se empleará el ejemplo del labio hendido con o sin paladar hendido. El padre y la madre del niño afectado no tienen la malformación, pero el hecho de que su hijo lo presente indica que ambos tienen algunos pares de genes cuyo efecto aditivo en cada uno no alcanza el "umbral" necesario para que se manifiesta la malformación; existe un "equilibrio crítico" entre el número de pares de alelos que producen labio y paladar hendidos, y los que favorecen el desarrollo normal del labio superior

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

y el paladar del feto. En el punto en que ese equilibrio se rompe y se excede cierto umbral ocurre la malformación y cuanto más se sobrepasa ese umbral, es decir, cuantos más pares de alelos causantes de la malformación hay, mayor es su expresión. La propensión, susceptibilidad o riesgo de tener la malformación puede representarse como una curva de distribución normal (figura 5-2). La porción de la curva que se encuentra a la derecha del umbral representa la frecuencia del trastorno en la población general, que en México es de alrededor de 0.12%. Para los progenitores (parientes de primer grado) de un niño afectado, la curva de susceptibilidad se desplaza a la derecha y, por tanto, cabe esperar un aumento en la frecuencia de la malformación entre los parientes de primer grado del caso índice (cuadro 5-1).

A medida que se aleja el parentesco, disminuye el número de genes que tienen en común los parientes, se reduce el riesgo y la curva se desplaza a la izquierda, acercándose cada vez más a la frecuencia que tiene la malformación en la población general. Otra peculiaridad es que cuanto más grave es la malformación más se desplaza la curva hacia la derecha y mayor es la frecuencia entre los parientes del caso índice. Si el labio y paladar hendidos son bilaterales y completos en el caso índice, el riesgo para los parientes de primer grado es de 5% y de sólo 2% cuando es unilateral e incompleto.

Algunos rasgos multifactoriales son más frecuentes en un sexo que en el otro (cuadro 5-2). Así, por ejemplo, la hipertrofia congénita del píloro afecta a cinco de cada 1 000 niños nacidos vivos y sólo a una de cada 1 000 niñas. La frecuencia del padecimiento aumenta en los parientes de los niños que la presentan, pero aún más en los de las niñas aquejadas. Esta observación se explica así: si el umbral para que las mujeres manifiesten el trastorno es mayor que en los hombres, los progenitores de una niña afectada (el sexo

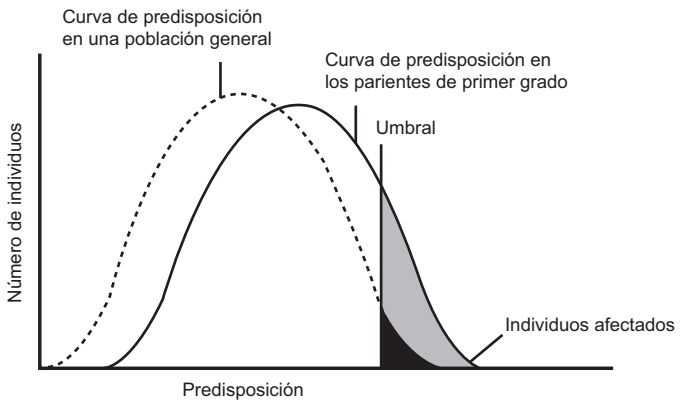


Figura 5-2. Concepto de umbral. Los individuos a la derecha del umbral, representado por una línea vertical, tienen suficiente carga genética como para estar afectados. La distribución de los parientes en primer grado está a la derecha de la población general, por lo que la proporción de aquejados es mucho mayor (zona con rayas horizontales), que en la población general (en negro).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5-1. Frecuencia de la esquizofrenia, y del labio y paladar hendidos, según el grado de parentesco. Obsérvese cómo disminuye la frecuencia en ambos casos, a medida que se aleja el parentesco.

Parentesco	Esquizofrenia (%)	Labio y paladar hendidos (%)*
Padres	4.38	2.55
Hermanos	8.24	3.87
Tíos	2.01	0.87
Primos hermanos	2.91	0.32

* Estudios efectuados en población mexicana

donde se observa con menor frecuencia) deben tener mayor proporción de los genes que producen la hipertrofia congénita del píloro. En otras malformaciones congénitas de origen multifactorial, como la anencefalia y la luxación congénita de cadera, se ha observado el mismo fenómeno, pero a la inversa, ya que en esos casos, la frecuencia de la malformación es mayor en mujeres que en varones. A ese fenómeno se le llama efecto de Carter en honor a C.O. Carter, que fue quien lo observó e interpretó.

Las características multifactoriales cuantitativas y continuas, como inteligencia, estatura, peso, presión arterial, etc., tiene como particularidad que todos los individuos que componen una población tienen cierto grado de ellas. Al medir el grado que tiene cada uno de los sujetos que forman una población de una determinada característica cuantitativa, se observa un rango de graduación continua entre dos extremos: en uno de ellos están aquellos que la tienen en menor cuantía y en el otro, los que la manifiestan en un mayor grado. En una población se aprecia que la característica es representada por una curva de distribución normal o gaussiana. Por ejemplo, la estatura; si se mide a todos los individuos que integran una población, la mayoría tiene una estatura cercana al promedio general para esa comunidad, pero también hay algunos que se apartan de manera considerable del promedio y son los que forman los extremos de la curva: en uno están los más bajos y en el otro los más altos.

Cuadro 5-2. Diferencia en la frecuencia de algunas enfermedades según el sexo.

Enfermedad	Hombre/mujer
Hipertrofia congénita del píloro	5 a 1
Enfermedad de Hirschsprung	3 a 1
Luxación congénita de la cadera	1 a 6
Pie equino varus	2 a 1
Artritis reumatoide	1 a 3
Úlcera péptica	2 a 1

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

EFECTO DEL MEDIO AMBIENTE

Otra propiedad de las características multifactoriales es que en su manifestación intervienen de manera más o menos importante los factores ambientales. Por ejemplo, una persona con un genotipo que debiera darle una estatura teórica de 180 cm, para alcanzarla sería necesario que se desarrollara en un ambiente bueno, con nutrientes de calidad desde la vida intrauterina hasta la edad adulta, condiciones óptimas de higiene y no sufrir enfermedades, entre otros. Otra consideración pertinente en cuanto a esta interacción entre el genotipo y el ambiente es que un pigmeo, por ejemplo, podrá haber sido siempre muy sano y haberse desarrollado en un ambiente insuperable y, en consecuencia, ser un pigmeo alto para los de su población, pero su genotipo jamás le permitirá alcanzar la estatura de un sueco normal, cuyo ambiente también haya sido adecuado.

MÉTODOS PARA SU ESTUDIO

Como las características multifactoriales no se distribuyen en las familias de manera que constituyan árboles genealógicos típicos y sólo hay agregación familiar del padecimiento, para averiguar la magnitud de los factores genéticos en la etiología de estas enfermedades o características, se recurre a métodos diferentes al análisis de segregación empleados en situaciones en que se sospecha la posibilidad de una herencia.

HEREDABILIDAD

La **heredabilidad** se puede definir como la proporción de varianza genotípica de una característica o enfermedad que resulta de factores genéticos aditivos. El resultado se expresa como porcentaje y se abrevia con el símbolo "h2". Entre más alto es el valor, mayor es la contribución genética como causa. Para calcular h2 se requiere, en lo básico, conocer la frecuencia de la enfermedad en la población general y en los parientes con distinto grado de parentesco de los sujetos afectados. Esta medición es confiable cuando se está cierto de que no existe heterogeneidad genética de la característica que se está estudiando, lo que con frecuencia se desconoce, y si no hay "genes mayores" contribuyentes de manera significativa al padecimiento. Además, la medición tiene errores potenciales difíciles de controlar y por ello se prefiere no ahondar en el tema y pasar a otra forma común de abordar el asunto de la carga genética de enfermedades complejas, como el sencillo índice de correlación, que no está exento de los problemas ya comentados de medir la heredabilidad, pero que es más simple de realizar y menos pretencioso.

INDICE DE CORRELACIÓN

Compara el parecido que existe, para una característica, entre los individuos con diferente grado de parentesco. Este procedimiento de análisis se basa en que entre más cercano es

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5-3. Proporción de genes en común en los diferentes grados de parentesco.

Parentesco	Ejemplo	Proporción de genes en común
Primer grado	Padres con hijos y hermanos con hermanas	50.0
Segundo grado	Abuelo (a) con nieta (o)	25.0
Tercer grado	Primos hermanos	12.5

el parentesco, más genes se tienen en común (cuadro 5-3), y si esa característica es dada por el efecto de varios genes, habrá más similitud entre el padre y el hijo, que entre dos primos hermanos, y éstos serán más semejantes entre sí que los primos segundos, y así de manera sucesiva. A la similitud entre parientes se le llama "índice de correlación" y se mide con una escala que va del 0 al 1, en donde uno es igual a idéntico y cero es por completo disímil.

GEMELOS

Una de las maneras útiles de averiguar cuál es el componente genético en las características multifactoriales es el estudio de los gemelos. En el cuadro 5-4 se resumen los resultados de una investigación relacionada con la correlación observada para dos características multifactoriales: los dermatoglifos y la estatura.

Los dermatoglifos son los dibujos que forman las crestas dermopapilares en las palmas de las manos y yemas de los dedos (huellas digitales). Para los dermatoglifos, la correlación observada (tercera columna del cuadro 5-4) es casi igual a la esperada en teoría, según el grado de parentesco, lo cual significa que los dermatoglifos se heredan de manera multifactorial y que el ambiente en realidad no interviene en su expresión. En cambio, si se ve la quinta columna del mismo cuadro, se aprecia que en la estatura, aunque sí hay cierta correlación, ésta no es igual a la esperada. En efecto, para la estatura, la correlación entre los gemelos monocigotos es de 0.90, esto es, inferior a la pensada, que es de 1.0, lo cual se explica por el efecto de los factores ambientales. El hecho de que la correlación entre

Cuadro 5-4. Correlaciones teóricas y observadas en diferentes tipos de parientes, en relación con los dermatoglifos y la estatura

Parentesco	Correlación teórica	Dermatoglifos	*n*	Talla	*n*
Gemelos MC	1.0	0.96	27	0.90	85
Gemelos DC	0.5	0.49	76	0.58	235
Hermanos	0.5	0.51	206	0.50	176
Esposos	0.0	0.01	103	0.34	320

MC = monocigotos; DC = dicigotos; n = tamaño de la muestra

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

los gemelos dicigotos sea mayor que entre los hermanos no gemelos, cuando en ambos casos la correlación debería ser de 0.50, se explica porque el ambiente, incluso durante la vida intrauterina, es más similar en los gemelos que en los hermanos. La desviación más evidente entre la correlación esperada y la observada es la de los esposos en cuanto a la estatura, ya que en lugar de 0.0, que es lo esperado, se aprecia una correlación de 0.34. Lo anterior tiene explicación lógica y es que los individuos altos tienen tendencia a casarse con altos y los bajos con bajos. La estatura, peso, pigmentación de la piel y otras características multifactoriales son cualidades que influyen en la selección de los cónyuges. A este fenómeno se le llama "homogamia" y explica que haya cierta correlación entre esposos. En cambio, nadie selecciona a su pareja por la semejanza en los dermatoglifos y es por ello que la correlación entre esposos es prácticamente cero.

Hay muchos estudios que establecen cuál es la participación del componente genético y la de los factores ambientales en la determinación de algunas características. En el cuadro 5-5 se resume lo que se publicó hace algunos años en la revista *Science* sobre los resultados obtenidos en más de 100 trabajos publicados por diferentes autores sobre la inteligencia, medida ésta como coeficiente intelectual (CI). La correlación entre los gemelos monocigotos criados en el mismo ambiente familiar es de 0.86, lo que indica que algo más que el genotipo influye en la calificación alcanzada en las pruebas psicométricas. La observación es todavía más pertinente cuando se aprecia que la correlación es sólo de 0.72 entre los gemelos cuando son criados aparte, en medios distintos desde el nacimiento. Estos hallazgos señalan que los factores ambientales participan de manera importante en el desarrollo de la inteligencia medida como CI. De la misma manera se interpretan las correlaciones observadas entre los hermanos no gemelos criados aparte o no, así como la alta correlación de 0.34 entre los niños que sin ser hermanos son adoptados, crecen y se desarrollan en el mismo ambiente familiar, cuando la correlación esperada es de 0.

Cuadro 5-5. Correlaciones observadas en más de 100 trabajos diferentes sobre la concordancia del coeficiente intelectual en individuos con distintos grados de parentesco y tomando en cuenta si compartieron el mismo ambiente

Parentesco	Número de parejas	Correlación teórica	Correlación observada
Gemelos idénticos criados juntos	4 672	1.0	0.86
Gemelos idénticos criados aparte	65	1.0	0.72
Gemelos fraternos criados juntos	5 546	0.5	0.60
Hermanos criados juntos	26 473	0.5	0.47
Hermanos criados aparte	203	0.5	0.24
Niños adoptados	369	0.0	0.34
Esposos	3 817	0.0	0.33

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estudios de asociación gen-enfermedad

Habiendo ya identificado la mayoría de las enfermedades mendelianas sencillas, el reto ahora, es identificar el componente genético de las enfermedades o características multifactoriales. Ya se han tratado las limitaciones relativas a varias de las técnicas empleadas y se debe señalar que desde 2003, año en que se terminó de manera formal el Proyecto Internacional del Genoma Humano, se supuso que dada la variabilidad genética, iba a ser posible, con cierta facilidad, identificar el componente genético de las características humanas normales, como la estatura o la inteligencia y, sobre todo, de muchas enfermedades comunes, como la diabetes, el cáncer y otras más. La estrategia para lograrlo ha sido de forma básica comparar la distribución de marcadores genéticos, en particular SNPs, en grupos adecuados de pacientes y controles.

Antes de seguir con esto, se debe recordar que los primeros estudios que pretendían averiguar la posible asociación entre un marcador genético y una enfermedad, se realizaron a mediados del siglo XX en Inglaterra, al investigar si la distribución de los antígenos del sistema de grupos sanguíneos ABO era igual en pacientes con úlcera del duodeno y/o cáncer gástrico, que en grupos control *ad hoc*. La idea era que si hubiera una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes y controles, podría significar que la presencia de los antígenos jugaba algún papel etiológico en la enfermedad. En poco tiempo se multiplicaron este tipo de estudios en relación con numerosas enfermedades y empleando diversos marcadores genéticos, incluyendo en el decenio de 1980-89, el sistema HL-A, el más polimórfico de los conocidos en el hombre. Se pueden resumir los resultados señalando que en muy pocos casos hubo resultados consistentes, en el sentido de que la asociación fue positiva en diferentes poblaciones y con el mismo marcador. El caso paradigmático fue la asociación entre la espondilitis anquilosante y el antígeno B27 de sistema HL-A. En la mayor parte de las situaciones, los resultados de los estudios eran contradictorios, y de poca o ninguna utilidad clínica. Más adelante se volverá sobre los motivos de esta situación.

En la actualidad, la estrategia específica para identificar el componente genético de las enfermedades se conoce en inglés como "Genome Wide Association Studies" (GWAS), que podría traducirse como "estudios de asociación genómica total (asociación entre algunas enfermedades y los marcadores genéticos investigados)". La ventaja obvia sobre lo realizado antes, es que en cada estudio se analiza todo el largo del genoma y no sólo el locus ocupado por el gen investigado. Los análisis se pueden realizar porque cada uno de los seres humanos tiene entre 3 y 10 millones de estos marcadores, y en cada caso se examinan entre decenas y centenas de miles de ellos, y de encontrarse que alguno es más frecuente en los casos que en los controles, pudieran estar de forma directa o indirecta involucrados en el padecimiento y considerarse como factores de riesgo.

Se han realizado ya numerosas investigaciones de GWAS y la experiencia muestra que en muchos de los estudios hay asociación estadística entre un padecimiento, y uno o varios marcadores, pero que cada uno de ellos explica muy poco de la carga genética, y su valor predictivo es bajo. En el caso de la estatura, por ejemplo, se ha señalado que el encontrar en una persona uno de tantos marcadores descritos como asociados, añade muy poco a la predicción que se haría averiguando sólo la estatura de los padres. Esto ha llevado a que algunos investigadores planteen si no será más conveniente realizar análisis completos del genoma de cada individuo y correlacionar los resultados con diferentes enfermedades y características. Ello implica más trabajo y más gasto que hacer GWAS, pues no es lo mismo medir, digamos un millón de SNPs distribuidos por todo el genoma, que

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

averiguar la secuencia de los 3 000 millones de pares de bases. Sin embargo, la velocidad de los equipos actuales, y sobre todo del futuro y el bajo costo comparativo del procedimiento, pudiera representar la estrategia del mañana, si la información resulta más útil.

Para terminar con los GWAS, es importante enfatizar que para proporcionar información útil se requieren cuando menos tres cosas: 1) que las pruebas de laboratorio empleadas sean confiables e identifiquen siempre los mismos marcadores; 2) que el grupo de enfermos tenga en realidad el mismo padecimiento y no exista heterogeneidad genética; 3) que el grupo control sea apropiado. Lo más fácil de lograr es lo primero, ya que hay excelentes equipos de laboratorio para el propósito, y la tradición de control de calidad en análisis de laboratorio es rica, con la posibilidad de incluir controles positivos y negativos en las diferentes corridas. El punto 2 es motivo de cierta preocupación, ya que se dice que una persona tiene determinada enfermedad cuando se asocian suficientes síntomas y signos de ella, pero en rigor no se tiene certeza (prueba independiente) de que sea cierto y el problema está en que no hay manera de resolver bien el asunto, ya que depende del conocimiento médico sobre el particular en el momento de hacer los estudios. Por último, el asunto del grupo control correcto puede ser complejo, en particular cuando los "casos" provienen de población hospitalaria. En forma ideal, los "controles" deben venir del mismo universo que los casos y no tener la enfermedad en cuestión. El no prestar la debida atención al asunto lleva a resultados espurios, pero existen diversas propuestas metodológicas para contender con el problema. Lo importante es no dejar de prestar atención a esta cuestión.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

GENERALIDADES

De la misma manera que el estudio de los errores congénitos del metabolismo ha permitido comprender mejor diferentes aspectos de la bioquímica normal, el conocimiento cada vez más profundo de los defectos de la morfogénesis ayuda a entender la evolución natural del desarrollo del embrión y feto.

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales presentes desde el nacimiento; pueden ser internas o externas, esporádicas o familiares, únicas o múltiples, hereditarias o no hereditarias y, según su magnitud y significación clínica, mayores o menores.

Se acepta que congénito significa "presente al nacimiento". Cabe aclarar que no todo lo congénito es hereditario ni todo lo hereditario es congénito. Así, por ejemplo, el labio hendido siempre es congénito, pero no hereditario de manera obligatoria; por el contrario, hay cataratas que son hereditarias y no se manifiestan al nacimiento. Si se considera que una malformación es un error primario de la morfogénesis de un órgano o un tejido, entonces todas las malformaciones son congénitas, aunque no siempre puedan ser diagnosticadas al nacimiento, como en el caso de algunas malformaciones internas, como con los quistes aracnoideos.

Cuando un órgano o tejido que se está desarrollando de manera normal es afectado por un proceso "disruptivo" (del inglés, *disruptive*) que desorganiza el crecimiento y desarrollo de esa estructura, se produce un efecto morfológico denominado malformación

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

secundaria. Este tipo de malformaciones pueden originarse en cualquier estadio de la gestación después de iniciada la morfogénesis. Las "deformaciones" también se suscitan después del periodo embrionario y son alteraciones de la forma debidas a fuerzas mecánicas. Alrededor de 2% de los recién nacidos vivos tienen algún tipo de deformación y 33% tienen varias deformaciones. Las malformaciones y deformaciones pueden coexistir, y en presencia de una malformación mayor, el riesgo de que haya también deformaciones aumenta a 8%.

FRECUENCIA

Las malformaciones congénitas constituyen, por la frecuencia y repercusión socioeconómica, un problema importante de salud pública. En los países en que se han podido controlar las enfermedades más comunes de los niños, como las infecciosas, la frecuencia relativa de las malformaciones congénitas ha aumentado de manera considerable, al grado de que en esos países constituye la tercera causa de morbimortalidad en la infancia. Asimismo, en países desarrollados, el mayor número de camas de los hospitales pediátricos son ocupadas por niños que tienen alguna malformación congénita. El fenómeno ya se observa en México, según el resultado de algunas investigaciones efectuadas en diversos hospitales que proporcionan atención médica de tercer nivel.

Alrededor de 14% de los recién nacidos vivos tiene una malformación menor única, 3% una malformación mayor única y el 0.7%, múltiples malformaciones mayores y menores. La frecuencia de las malformaciones congénitas mayores es de un 10% en los mortinatos y aún más alta en los primeros meses de la gestación, pero estos fetos son abortados de manera espontánea en la mayor parte de los casos.

ETIOLOGÍA

En el cuadro 5-6 se aprecian las diferentes causas de malformaciones congénitas. En 60% de los casos se desconoce la etiología. Entre los motivos comunes más conocidos están las de origen genético, las que sumadas constituyen por lo menos 33%.

La interacción de los genes para producir un embrión normal, y el o los mecanismo(s) por los que éstos causan malformaciones, son temas actuales de activa y profunda investigación. Los experimentos en *Drosophila melanogaster* han descubierto varios genes que son vitales para la regulación del desarrollo, los cuales tienen en común que comparten una secuencia de genes de alrededor de 180 pares de bases de longitud llamada homeobox, tal como se trató en el capítulo 2. Los genes que contienen se han conservado durante el proceso de la evolución y, de manera aparente hay por lo menos 300 genes humanos con esa secuencia de ADN, 235 funcionales y 65 seudogenes inactivos en la actualidad. Estos genes se transcriben durante la vida embrionaria de una manera espacial y temporal específica, y se cree que actúan sobre todos los genes en la regulación coordinada del desarrollo. En animales de experimentación, las mutaciones inducidas de tales genes producen malformaciones, y se sospecha que mutaciones similares pueden ser causantes de algunas de las malformaciones consideradas como idiopáticas en el humano.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5-6. Etiología de las malformaciones congénitas		
Etiología		**Proporción (%)**
1.Desconocida		60.0
2. Genética:	Multifactorial	20.0
	Monogénica	7.5
	Cromosómica	6.0
3. Enfermedad materna		3.0
4. Infección intrauterina		2.0
5. Drogas, radiación, alcohol		1.5
	Total	**100.0**

Algunas de las enfermedades maternas que se vinculan con aumento en el riesgo de malformaciones en el feto son diabetes mellitus insulino-dependiente, epilepsia, abuso en la ingesta de alcohol y fenilcetonuria. En el caso de la diabetes, hay una probabilidad de 5 a 15% de tener una malformación congénita, sobre todo cardiopatía, defecto del tubo neural y agenesia del sacro; el peligro está relacionado de manera directa con la calidad del control de la enfermedad en la madre. La posibilidad también es mayor para los hijos de una madre epiléptica, aunque en este caso es difícil separar el riesgo que representa la enfermedad por sí misma del atribuible a los medicamentos anticonvulsivos. La fenilcetonuria sin tratamiento entraña un mayor peligro para el feto (hasta 25%) en cuanto a tener retraso mental, microcefalia y cardiopatía congénita.

Los factores ambientales que se ha demostrado son teratógenos, se detallan en el cuadro 5-7. Se sospecha que muchos otros agentes son teratógenos, pero su actividad y efecto no han sido comprobados de manera plena en el hombre. Para todos estos agentes se ha identificado un periodo crítico más allá del cual su acción no produce efecto alguno. En sus etapas más tempranas, el embrión es, al parecer, relativamente resistente a la acción de los teratógenos, y para la mayor parte de los órganos, el periodo de mayor vulnerabilidad es de la cuarta a la sexta semana de gestación. También parece haber diferencias individuales en la susceptibilidad a esos agentes. Por ejemplo, sólo de 10 a 40% de los hijos de madres que reciben anticoagulantes cumarínicos nace afectado. Esta susceptibilidad puede reflejar diferencias del metabolismo materno o fetal. Sólo algunos medicamentos, como el ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol, cefalosporinas y aminoglucósidos, se consideran no teratógenos, pero acerca de la mayor parte de los fármacos, se desconoce si son teratógenos o no, por lo que se recomienda que de no ser absolutamente necesarios es preferible no administrarlos durante el embarazo.

DEFORMACIONES CONGÉNITAS

Son originadas por cualquier factor que limite los movimientos del feto y le proporcione una prolongada compresión en una postura anormal. Las causa de las deformaciones

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5-7. Teratógenos reconocidos para el hombre.

Teratógeno	Periodo crítico de gestación	Malformaciones
Rubeola	Primeras 6 semanas	Cardiopatía congénita, cataratas, microcefalia, retardo mental, sordera, retinopatía
Citomegalovirus	Tercero o cuarto mes	Retardo mental, microcefalia o ambos (de 5 a 10% con infección congénita)
Toxoplasmosis	De 6 a 7 semanas (12% de riesgo) 17 a 28 semanas (60% de riesgo)	Retardo mental, microcefalia, catarata
Alcohol	Primer trimestre	Retardo mental, microcefalia, cardiopatía, malformación renal, retardo en el crecimiento intrauterino, paladar hendido, facies características
Talidomida	De 30 a 50 días después de la última menstruación	Focomelia, cardiopatía, atresia del meato auditivo
Cumarina	De 6 a 9 semanas	Nariz hipoplástica, atrofia óptica, falanges cortas, retardo mental
Cloroquina		Sordera, opacidad de la córnea, coriorretinitis
Litio		Cardiopatía
Valproato sódico		Defectos de cierre del tubo neural, hipospadias, microstomía, nariz pequeña, dedos largos y delgados

(cuadro 5-8) pueden ser intrínsecas y extrínsecas; algunas de ellas se indican en el cuadro 5-9. Por lo general, las deformaciones se corrigen con relativa facilidad durante el periodo neonatal.

Las amputaciones totales o parciales de los miembros suelen producirse por la rotura temprana del amnios. Si en el proceso también participa el corion y hay salida de líquido amniótico durante el embarazo, el niño puede sufrir deformaciones congénitas agregadas

Cuadro 5-8. Causas de las deformaciones congénitas

Causas	Ejemplos
Intrínsecas	Enfermedad neuromuscular, trastornos del tejido conectivo, malformaciones del sistema nervioso central
Extrínsecas	Primigestas, estatura baja de la madre, oligohidramnios, presentación de hombros, malformaciones uterinas, embarazo múltiple (gemelos, etc.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 5-9. Algunos tipos de deformación congénita

- Pie equino varo
- Luxación congénita de la cadera
- Escoliosis congénita postural
- Plagiocefalia
- Tortícolis
- Asimetría de la mandíbula inferior

secundarias al oligohidramnios. Las bandas amnióticas pueden producir gran variedad de defectos. Las anormalidades que se observan con mayor frecuencia cuando hay rotura temprana del amnios se encuentran en el cuadro 5-10 y se observan de manera aproximada en1 de cada 2 000 recién nacidos vivos. La causa de la rotura prematura del amnios es, con raras excepciones, idiopática, y la mayor parte de las veces esporádica.

Cuadro 5-10. Anormalidades derivadas de la rotura temprana del amnios.

Tiempo de gestación	Craneofaciales	Extremidades	Otras
3 semanas	Anencefalia, distorsión facial, proboscis, hendiduras faciales, defectos del ojo, encefalocele, meningocele		Placenta adherida a la cabeza o al abdomen
5 semanas	Labio hendido, atresia de las coanas	Reducción de las extremidades, polidactilia, sindactilia	Defectos de la pared abdominal y torácica, escoliosis
7 semanas	Paladar hendido, deformación de la oreja, craneoestenosis	Bandas amnióticas, amputaciones, hipoplasia, seudosindactilia, linfedema distal, deformación del pie, dislocación de cadera	Cordón umbilical corto, onfalocele
Posteriormente	Oligohidramnios con deformaciones		

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 6

Gemelos

Las investigaciones efectuadas en los gemelos han desempeñado una función importante en la historia de la genética y en particular en la genética del comportamiento humano. En el capítulo 5 se mencionó que al tratar de demostrar que una característica es de causa multifactorial se recurre a dos tipos de pruebas: la concordancia de esa característica entre los gemelos y a la correlación de la misma entre los diferentes miembros de las familias.

BIOLOGÍA

El método para el estudio de los gemelos se basa en que biológicamente hay dos tipos de gemelos: los monocigotos (MC) o idénticos, y los dicigotos (DC) o fraternos. Los primeros proceden de la división de un solo cigoto en algún estadio del desarrollo del embrión después de la fertilización y los segundos resultan de la fecundación de dos óvulos por dos espermatozoides, y quizá, en algunos casos, de la fertilización de un óvulo y un corpúsculo polar.

Los monocigotos tiene de manera exacta los mismos genes, son genéticamente idénticos y se parecen tanto entre sí que es difícil distinguir uno del otro; se puede decir que son el caso más extremo de duplicación del cigoto. Los casos menos extremos, como los hermanos siameses, se observan de forma ocasional en el ser humano y muchas de esas duplicaciones son mortales.

Se desconocen los factores que en un estadio temprano de la segmentación inducen a la división del cigoto. Por ejemplo, existen dos especies de armadillo en las que los monocigotos son resultado del proceso reproductivo normal. En una de esas especies se producen por lo regular cuádruples monocigotos, y en la otra (armadillo mulita de Sudamérica) se producen de manera normal 8 o 9, y a veces hasta 12 vástagos de un solo cigoto.

Por lo que se refiere a los dicigotos, es interesante mencionar que en casi todos los mamíferos lo común son los embarazos múltiples. En cada ovulación, el ovario produce varios óvulos y cada uno puede ser fertilizado por un espermatozoide diferente. En cierta especie de monos, por lo regular se producen gemelos dicigotos. En los caballos y el ganado vacuno, así como en los grandes primates, incluso el hombre, en cada ovulación sólo se genera un óvulo, pero hay excepciones. En ocasiones puede haber poliovulación que dé lugar a la formación de tres o cuatro productos que procedan de 3 o 4 óvulos. Sin embargo, no todos los trillizos, cuatrillizos y quintillizos se originan de la misma manera. Es más, los gemelos DC no tienen que ser de manera necesaria del mismo padre. Cada uno de los dos oocitos puede ser fertilizado por un espermatozoide procedente de dos hombres diferentes, con los cuales la madre haya tenido relaciones sexuales cuando estaba ovulando. Algunos de estos casos se han relatado en la literatura médica.

Un aspecto interesante relacionado con la biología de los gemelos es el efecto que se produce cuando hay anastomosis de los vasos sanguíneos, lo que es de hecho normal durante el desarrollo fetal de los monocigotos, pero ocurre de manera excepcional en los dicigotos. Esas anastomosis entre estos últimos favorecen la transfusión mutua de células sanguíneas, lo cual ocasiona que los gemelos tengan dos poblaciones de células genéticamente distintas. A este fenómeno se le denomina "quimera". En el ganado, la anastomosis vascular entre dicigotos es la norma y cuando son de diferente sexo se observa que la hembra gemela sufre transformación parcial del sexo por efecto de las hormonas masculinas que son transfundidas por el macho. A esa hembra masculinizada se le llama *freemartin*, en inglés, y "machorra" en español.

DIAGNÓSTICO DE LA CIGOSIDAD

Un observador experimentado puede clasificar a los gemelos como MC o DC con considerable precisión al analizar su semejanza física. Pero para fines de investigación, el diagnóstico de la cigosidad no puede basarse sólo en la similitud fenotípica. Para establecer la cigosidad, es útil conocer cómo son las membranas placentarias (figura 6-1). Los dicigotos tienen siempre amnios y corion separados. Los coriones pueden fusionarse después, pero las circulaciones de cada placenta suelen permanecer separadas. Las características de las membranas placentarias de los monocigotos dependen del estadio en que se llevó a cabo la división del cigoto y desde el punto de vista anatómico pueden ser de cuatro tipos: 1) con amnios, corion y placenta separados; 2) con amnios y corion separados, y placenta común: 3) con amnios separado, y corion y placenta comunes, y 4) con amnios, corion y placenta comunes. Los tipos 3 y 4 constituyen 75% de los casos y puede considerarse con certeza como monocigotos, mientras que los tipos 1 y 2 se observan en gemelos dicigotos.

Cuando los anexos placentarios no han sido explorados o en ellos no se puede confirmar la cigosidad, se recurre a otros procedimientos que permiten establecer la probabilidad de monocigosidad o dicigosidad.

Esos procedimientos se basan en el concepto de que los monocigotos tienen una concordancia de 100% para los rasgos determinados por la genética y que la concordancia teórica para esas mismas características en los dicigotos es de 50%.

Cuando en un par de gemelos ambos muestran la misma característica, se dice que son concordantes para ella y discordantes si sólo un miembro del par la presenta. Los rasgos que se han utilizado de manera tradicional para el diagnóstico de cigosidad son los

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

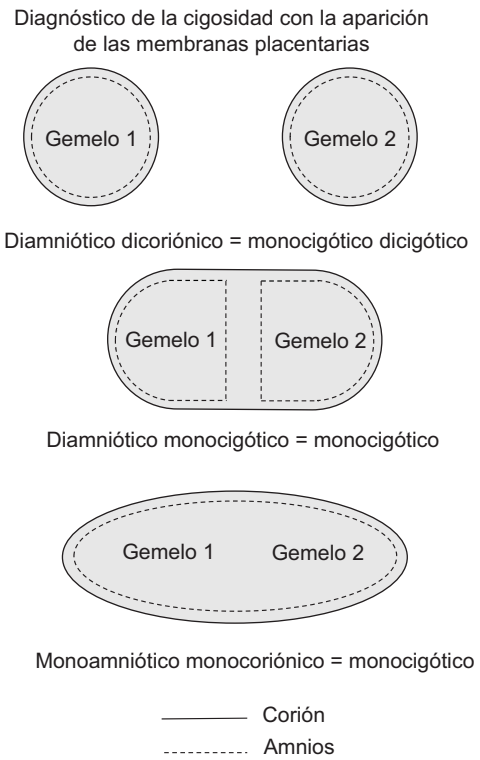


Figura 6-1. Diagnóstico de cigosidad en función de las membranas placentarias.

marcadores genéticos monogénicos, como los grupos sanguíneos. Para los cálculos de tipo de cigosidad en un par de gemelos, se toma en cuenta la frecuencia de los marcadores genéticos en la población de donde provienen los gemelos, pues de debe recordar que existe gran variabilidad étnica en su distribución. La comparación de las "huellas" del DNA (DNA *fingerprints*) en los gemelos ha mostrado ser prueba casi infalible para establecer la cigosidad.

Para las características cuantitativas y semicuantitativas (véase herencia multifactorial), la concordancia es menos manifiesta, pero aun así más evidente entre los gemelos MC que entre los DC, y también mayor entre éstos que entre los hermanos no gemelos. La concordancia para esas mismas características multifactoriales sigue siendo mayor entre los monocigotos, aunque hayan sido criados aparte.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

FRECUENCIA

Establecer la frecuencia al nacimiento de ambos tipos de gemelos en una población o en diferentes poblaciones es difícil mediante las características de las membranas fetales, los marcadores genéticos o el parecido físico al nacer; por ello se suele recurrir a un procedimiento estadístico: el método diferencial de Weinberg, que se basa en que los monocigotos siempre son del mismo sexo y que, en cambio, la mitad de los dicigotos son del mismo sexo y la otra mitad del sexo, diferente. Para aplicar este principio, lo único que se necesita saber es cuántos gemelos del mismo sexo nacen en una maternidad o en una población, y cuántos nacen de sexo diferente. La frecuencia de dicigotos es igual al doble producto de los gemelos de diferente sexo (hombre-mujer, mujer-hombre), y la frecuencia de los monocigotos es igual a la frecuencia de todos los gemelos, menos los gemelos de diferente sexo. Si el número total de nacimientos en una población es *N*, el número de gemelos de igual sexo es *I* y el de diferente sexo es *D*, la frecuencia de los gemelos MC se calcula por la fórmula:

$$MC = \frac{I - D}{N}$$

y la de los gemelos DC se da por la fórmula:

$$DC = \frac{2 \times D}{N}$$

Por ejemplo, en una población en que nazcan 791 584 niños y de ellos 9 086 son gemelos y de éstos, 5 894 son del mismo sexo (ya sea dos niños o dos niñas) y 3 192 son de sexo diferente (un niño y una niña), entonces la frecuencia de gemelos monocigotos se calcula así:

$$MC = \frac{5\,894\text{-}3\,192}{791\,584} = 0.0034$$

y la de gemelos dicigotos:

$$DC = \frac{2 \times 3\,192}{791\,584} = 0.0081$$

Este cálculo de Weinberg parte de la suposición de que nace igual número de niñas que de niños, lo cual no es así. Sin embargo, se ha visto que las correcciones son pequeñas y modifican poco los resultados, de manera que para efectos prácticos pueden ser ignoradas.

La frecuencia de monocigotos es uniforme en todos los grupos étnicos. Por el contrario, la frecuencia de dicigotos es diferente en distintas poblaciones (cuadro 6-1).

La mayor frecuencia al nacimiento de gemelos DC se encuentra entre los africanos de raza negra. En los yorubas de Nigeria hay una frecuencia total de gemelos de 4.5% y de éstos, el 4.2% es dicigoto. En Europa, la frecuencia de los DC es de alrededor de 8 por 1 000 nacimientos, muy similar a la de México (cuadro 6-1). La menor frecuencia se encuentra entre las poblaciones mongólicas, sobre todo en los japoneses.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 6-1 Frecuencia de gemelos por 10 000 nacimientos en diferentes poblaciones

País o población	Periodo	Dicigotos	Monocigotos
Austria	1952-56	75	34
España	1951-53	59	32
EUA-(blancos)	-	67	39
EUA-(negros)	1905-59	110	39
EUA-(chinos)	1905-59	22	48
EUA-(japoneses)	1905-59	21	46
Francia	1946-51	71	37
Inglaterra y Gales	1946-51	89	36
Italia	1949-55	86	37
Japón	1955-62	24	40
México	1964-65	82	35
Nigeria (yorubas)	-	420	30
República Fed. Alemana	1950-55	82	33
Suecia	1946-55	86	32
Suiza	1943-48	81	36

En términos generales, si no se toman en cuenta los extremos observados en algunas poblaciones, la frecuencia de gemelos es de 1 por cada 90 recién nacidos vivos. Sin embargo, algunos estudios muestran que la frecuencia de embarazos gemelares en la especie humana es mucho mayor en la concepción y en los primeros meses del embarazo. Una de las evidencias proviene de los estudios efectuados en abortos espontáneos del primer trimestre, en los que se ha visto que la frecuencia es de 1 en 30, o sea, tres veces más que la descrita en recién nacidos vivos y en mortinatos. Por otra parte, estudios efectuados con ultrasonido han demostrado que: 1) el número de gemelos al nacimiento es mucho menor que el número de embarazos gemelares observado de forma sonográfica en el primer trimestre del embarazo; 2) los exámenes seriados con ultrasonido han mostrado con relativa frecuencia la "desaparición" de uno de dos sacos gestacionales. En resumen, se puede decir que la frecuencia de las gestaciones múltiples diagnosticadas con ultrasonido en el primer trimestre de la gestación se encuentra entre 5 y 5.4%, incluyendo los casos en que uno de los gemelos "desaparece", fenómeno observado en algunos estudios, con una aparición de alrededor del 20% de los casos. Las frecuencias mencionadas son muy superiores a las descritas al nacimiento en las mismas poblaciones. Además, en la actualidad, la presencia de gemelos, DC en especial, ha aumentado debido al uso creciente de técnicas de reproducción asistida.

La frecuencia de los nacimientos múltiples, de más de un par de gemelos, se calcula según la regla de Hellin, que dice: si la frecuencia de los nacimientos de un producto único es igual a *t*, la frecuencia de los gemelos será de *t*2, los nacimientos triples de *t*3, entre otros. Esta regla es poco precisa y sólo sirve para un cálculo muy aproximado. En los embarazos múltiples pueden darse todo tipo de combinaciones en cuanto a si provienen de uno, dos o tres cigotos. Las famosas quíntuples Dionne, nacidas en Canadá, eran, de manera probable, monocigotas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FRECUENCIA DE EMBARAZO GEMELAR

EDAD MATERNA

Desde tiempo atrás se había observado que la frecuencia relativa de los nacimientos de gemelos aumentaba en función de la edad materna, con independencia de la paridad. Weinberg, en 1901, demostró y ha sido confirmado, que el fenómeno se debe a que a mayor edad materna nacen más gemelos DC y no se modifica la frecuencia de los MC. En efecto, estudios recientes han ratificado que el índice de gemelos DC de 0 en la pubertad, aumenta 0.7 a 0.8 por año hasta los 39 años de edad de la mujer, decreciendo después de manera ostensible. La explicación a ese efecto de la edad materna se relaciona tal vez con el aumento de gonadotropina en sangre. Esta hormona aumenta con la edad materna, lo que puede favorecer la poliovulación. Dicha hipótesis es favorecida por el hecho de que las mujeres estériles, debido a ciclos anovulatorios, al ser tratadas con hormonas gonadotrópicas tienen a menudo embarazos múltiples cuando el tratamiento tiene éxito. En efecto, la incidencia de embarazos múltiples oscila entre 6.8 y 17% después del tratamiento con citrato de clomifeno, y de 18 a 53.5% cuando el tratamiento es con gonadotropinas.

FACTORES GENÉTICOS

La variabilidad observada en la frecuencia de gemelos DC en diferentes grupos étnicos sugiere que entre las causas intervienen factores genéticos. Desde principios de este siglo, Weinberg observó que el nacimiento de dicigotos es más frecuente en determinadas familias. Se calcula que después de que una mujer ha tenido un par de gemelos DC el riesgo de recurrencias es cuatro veces mayor que la frecuencia de gemelos DC en la población general a la que pertenece, y la probabilidad de que las hermanas de esa mujer tengan gemelos DC es más o menos semejante. Para los gemelos DC del sexo masculino, que a su vez sean padres de gemelos DC, no hay riesgo mayor que el de la población general de tener gemelos DC. El modo de herencia de esa predisposición parece ser multifactorial.

Es fácil entender el porqué la heredabilidad de la propensión a tener gemelos DC se limita a la mujer, dado que actúan los genes respectivos aumentando la secreción de gonadotropina hipofisaria. Bajo esta hipótesis, esos genes son transmitidos tanto por el hombre como por la mujer, pero sólo se manifiestan en ella a través de los ovarios. Este tipo de herencia, que es dada por genes que se encuentran en los autosomas, pero cuya acción sólo se manifiesta en el hombre o en la mujer, se llama "limitada a un sexo" (véase el capítulo correspondiente).

Por lo que se refiere a los gemelos MC, aun cuando se ha dicho que no existe influencia genética en su producción, se han observado familias con múltiples pares de gemelos monocigotos, lo que sugiere que este tema debe ser reconsiderado. En estas familias tanto los padres como las madres MC han tenido a su vez gemelos MC. Algunos autores han propuesto una forma de herencia autosómica dominante para ciertos grupos de gemelos MC.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por otro lado, se ha señalado una mayor frecuencia de embarazos gemelares en las familias en donde hay un caso de síndrome de Klinefelter, así como en las familias en que hay algún miembro afectado del síndrome de Turner, y se han publicado casos con discordancia entre gemelos respecto a su composición cromosómica; esto puede ser explicado por la presencia de un cigoto originalmente 47,XXY, en el que ocurre un rescate trisómico, lo que aunado a una separación temprana de las células del cigoto, puede dar origen a un par de gemelos monocigotos discordantes, uno con cariotipo 46,XY y el otro con 45,X.

PRINCIPIOS EN LOS QUE SE BASA EL MÉTODO PARA SU ESTUDIO

Como principio se acepta que los gemelos MC son genéticamente idénticos porque se originan de la división de un cigoto, sin embargo, la mayoría de los gemelos MC no son idénticos, las discordancias que se observan pueden ser mínimas diferencias físicas, diversidad en la susceptibilidad a una enfermedad o en la presentación de un padecimiento, como por ejemplo en la presentación del síndrome de Silver-Russell, en el que los pacientes tienen talla baja de inicio prenatal, macrocránea y en ocasiones asimetría corporal. Los mecanismos que pueden hacer que los gemelos MC tengan algunas diferencias son variados, pero por lo general se acepta que las diferencias fenotípicas entre dos gemelos MC son causadas por la acción de factores ambientales.

Entonces, para saber hasta qué punto y en qué magnitud una característica es determinada por la genética y hasta dónde la variabilidad de esa característica puede atribuirse a las influencias ambientales, es necesario "medir" el grado de semejanza entre un par de gemelos MC. Los gemelos DC, que sólo comparten la mitad de sus genes, como todos los hermanos, son muy útiles como grupo testigo. Además, se supone que tanto los monocigotos como los dicigotos conviven de manera más estrecha que los otros hermanos en el medio familiar. Cuando se analiza la concordancia de una característica multifactorial cuantitativa adquieren importancia especial los estudios que se efectúan en los gemelos que han sido adoptados desde pequeños y criados cada uno en diferentes hogares.

Para determinar la cigosidad suele utilizarse el método de la semejanza, es decir, qué tan parecidos son entre sí los dos gemelos. Pero la similitud física no es suficiente y se recurre a los marcadores genéticos, cuyo modo de transmisión hereditaria es simple, bien establecido y no son modificados por el ambiente. Cuando unos gemelos son discordantes para varios de los marcadores, se considera que son dicigotos. Ahora bien, si los miembros de un par de gemelos son concordantes para un número X de marcadores genéticos, no se puede asegurar que sean monocigotos, y sólo se puede decir cuál es la probabilidad de que los sean, siendo ésta mayor cuanto más marcadores genéticos se hayan utilizado y cuanto menor sea la frecuencia de esos marcadores en la población en general. En resumen, el método de la similitud para diagnosticar la cigosidad de un par de gemelos no permite probar que sean monocigotos, pero sí calcular la probabilidad de que sí lo sean, lo que para fines prácticos suele ser suficiente en una población. En términos generales, cuando una característica tiene un componente genético en su etiología, la concordancia entre los gemelos MC es mayor que entre los DC (cuadros 6-2 y 6-3).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 6-2. Varianza promedio intrapar de la estatura entre pares de gemelos del mismo sexo

Tipo y sexo de gemelos	Número	Varianza
Monocigotos masculinos	25	1.604
Dicigotos masculinos	10	7.581
Monocigotos femeninos	34	1.387
Dicigotos femeninos	27	18.329

Cabe mencionar que el método para el estudio de los gemelos tiene limitaciones importantes. En resumen, en cualquier pesquisa que se haga en gemelos, la pregunta que se plantea es: ¿para la característica que se está investigando es diferente en los gemelos de los que no lo son? Cualquier diferencia que se encuentre entre unos y otros puede ser suficiente para cuestionar la validez de las conclusiones obtenidas en una muestra de gemelos. Así, por ejemplo, al comparar algunos rasgos fisiológicos, se ha apreciado que hay diferencias durante el desarrollo embrionario entre los gemelos y los que no lo son.

En efecto, los primeros sufren con mayor frecuencia de anormalidades tanto durante el embarazo como al nacimiento; tienden a menor peso al nacimiento, lo que, en parte, puede atribuirse a la menor duración de la gestación; los índices de mortinatos y de muerte temprana son, de manera considerable, más altos que en los embarazos únicos, y presentan más riesgo de retraso mental, cuando menos en parte, por complicaciones durante el embarazo y el parto. Más aún, el coeficiente intelectual tanto en los monocigotos como en los dicigotos es un poco inferior que el observado en las poblaciones testigo. Otra consideración importante del concepto básico del método para el estudio de gemelos es asumir que ambos tipos de gemelos están expuestos a factores ambientales idénticos o casi idénticos tanto durante el desarrollo intrauterino como en el periodo posnatal, lo que no es cierto en su totalidad. En relación con el peso al nacimiento, por ejemplo, algunas investigaciones indican que los gemelos MC pesan menos que los DC. Las malformaciones congénitas también son más frecuentes en los gemelos, en particular cardiopatías congénitas, anencefalia, hidrocefalia, y labio y paladar hendidos. En todos esos ejemplos, el riesgo es mayor para los gemelos que tienen el mismo sexo, lo cual indica que los monocigotos pueden ser afectados con mayor frecuencia que los dicigotos.

Pero no sólo los factores que actúan en el desarrollo embrionario pueden dar origen a diferencias entre monocigotos, dicigotos y productos únicos, sino que después del nacimiento hay muchos y variados factores que pueden producir diferencias entre ellos, sobre todo por lo que se refiere a características de comportamiento y personalidad.

El método para el estudio de los gemelos también es útil para aquellas características multifactoriales cuantitativas, como estatura, inteligencia y peso, entre otras. En general, se puede decir que la diferencia entre los miembros de un par de gemelos MC será menor que la discrepancia entre los que forman un par de gemelos DC. La "varianza promedio intrapar" se calcula mediante la fórmula: $\sigma\ x\ 2/2n$, en la que sigma es la suma, n es el número de pares de gemelos y x es la diferencia de la medida de la característica que se estudia entre los dos miembros del par de gemelos. En el cuadro 6-2 se aprecia de inmediato que para la estatura, la diferencia intrapar es mucho mayor para los dicigotos que para los monocigotos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 6-3. Concordancia en gemelos para algunas enfermedades

Enfermedades	Monocigotos	Dicigotos
Labio hendido con o sin paladar hendido	0.35	0.05
Paladar hendido solo	0.26	0.06
Hipertrofia congénita del píloro	0.15	0.02
Luxación congénita de la cadera	0.41	0.03
Pie equinovaro	0.32	0.03
Hipertensión arterial	0.30	0.10
Diabetes mellitus tipo 1	0.50	0.05
Diabetes mellitus tipo 2	1.00	0.10
Epilepsia	0.37	0.10
Esquizofrenia	0.60	0.10
Depresión maniaca	0.70	0.15
Retardo mental	0.60	0.03
Hipertiroidismo	0.47	0.03
Demencia senil	0.42	0.05
Esclerosis múltiple	0.20	0.06

En general, cuando se diseña un experimento, se procura introducir una sola variable, manteniendo constantes todas las demás. Al tratar de precisar la función que desempeñan la herencia y el ambiente en la manifestación de un rasgo, es interesante hacer dos experimentos paralelos: uno en el que la herencia sea constante y el ambiente diferente. De manera obvia, esto no es posible llevarlo a cabo en los seres humanos, pero una aproximación al primer tipo de experimento es estudiar los gemelos MC cuando cada uno de los miembros de un par es separado a temprana edad y se cría en un ambiente diferente. En esta situación, la herencia es la constante y el ambiente la variable. Una de las limitaciones de este procedimiento —y que se debe tener siempre presente— es qué tan diferentes son los ambientes en que se desarrollan cada uno de los gemelos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 7

Cromosomas

Se encuentran en el interior del núcleo de las células eucariotas y se llaman cromosomas, por la propiedad que tienen de teñirse con algunos colorantes (la palabra es de origen griego: *chromos* = color y *soma* = cuerpo). Están formados por DNA unido a proteínas, en especial histonas. De manera básica, los cromosomas están constituidos por una matriz o filamento elemental de 110 Å de diámetro, compuesto por unidades repetidas, los nucleosomas, cada uno constituido por ocho moléculas de histonas alrededor de las cuales un segmento de DNA de unos 200 pares de bases (pb) se enrolla una vuelta y tres cuartos. Un pequeño segmento de DNA espaciador es el que une a dos nucleosomas y se asocia con una molécula de "unión" (*linker*, en inglés) de histona. El filamento elemental de los nucleosomas, eslabonados a su vez, se enrolla y forma una fibra de 360 Å de diámetro, que es visible cuando se examinan los cromosomas a través del microscopio electrónico y constituye la fibra de cromatina. Las asas de fibras de cromatina se adhieren a una estructura central hecha de proteínas no histonas. En este punto de enrollamiento, la enzima topoisomerasa II, que puede inducir y reparar rupturas de doble cadena, permite que las asas de DNA se compacten más alrededor del andamiaje central. Las fibras de cromatina en este andamiaje se enrollan aún más durante la metafase para conformar los cromosomas. El enrollamiento ordenado del DNA con proteínas histonas y no histonas permite que de manera aproximada dos metros de DNA con doble hélice se empaquen en los cromosomas metafásicos, los cuales tienen una longitud de 10 µm (cromosoma 1) a 2 µm (cromosoma 21).

Los cromosomas tienen tres sitios específicos de particular importancia. El centrómero o constricción primaria, que es el punto donde se unen las dos cromátides hermanas y que contiene al cinetocoro, el lugar donde se anclan los microtúbulos del huso acromático durante la mitosis y la meiosis. Además, tiene dos telómeros, uno en cada uno de los extremos de cada cromosoma, y tienen la función de evitar que los cromosomas se fusionen unos con otros (figura 7-1).

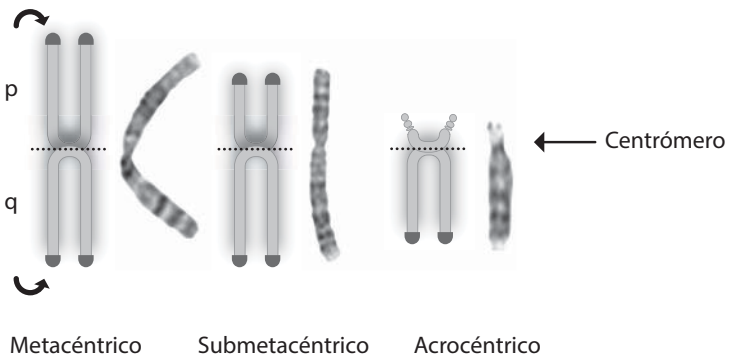


Figura 7-1. Cromosomas metafásicos; p, brazos cortos; q, brazos largos; las flechas curvas señalan los telómeros (en azul), y la línea punteada el sitio del centrómero.

Cada especie animal y vegetal tiene un complemento cromosómico propio y característico en cuanto a la cantidad y forma de los cromosomas. Al ordenamiento de los cromosomas de acuerdo con su tamaño y forma se le denomina cariotipo.

CARIOTIPO EN EL SER HUMANO

ASPECTOS TÉCNICOS

Las células que más se usan para el estudio de los cromosomas en el humano son los linfocitos de la sangre periférica, pues son fáciles de obtener y de cultivar *in vitro*. Pero, de hecho, cualquier tejido que tenga células que se dividen puede utilizarse: médula ósea, fibroblastos, células suspendidas en el líquido amniótico o procedentes de las vellosidades coriónicas, entre otros. El procedimiento a seguir en linfocitos consiste en mezclar alrededor de ocho gotas de sangre venosa heparinizada con 5 o 10 mL de medio de cultivo y añadir fitohemaglutinina para estimular la división de los linfocitos T. Después de 48 a 72 horas de incubación, la división celular se interrumpe en la metafase con la adición de colchicina o bien colcemid, una sustancia semejante a la colchicina, pero menos tóxica. Para que no haya sobreposición de los cromosomas, se aplica una solución hipotónica, con lo que las células se hinchan y fijan. Al gotear la solución sobre una laminilla, las células estallan, esparciéndose en esta forma los cromosomas; éstos, después, son teñidos y analizados a través del microscopio o con ayuda de un analizador.

Los cromosomas pueden teñirse con diferentes técnicas. Antes de 1970, se teñían con Giemsa, dando una coloración azul al cuerpo de los cromosomas. En 1970, se describió la

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

técnica hasta ahora más utilizada, que es la de bandas GTG o GTW, en la que se somete a los cromosomas a un tratamiento breve con tripsina, que produce un patrón de bandas reconocible que caracteriza a cada uno de los pares de cromosomas después se tiñe con colorante de Giemsa (bandas GTG), o con Giemsa y Wright (GTW). De acuerdo con el número de bandas que se obtengan por cada set haploide de 23 cromosomas, se define la resolución que puede verse en los cromosomas. Lo más común es que se observen de 400 a 500 bandas, unas claras y otras oscuras (figura 7-1). Al parecer, las bandas oscuras obtenidas con Giemsa corresponden a zonas cromosómicas con pocos genes activos, son ricas en adenina y timina, y replican de manera tardía en la fase de síntesis del DNA (fase S del ciclo celular). Los diferentes procedimientos de bandeo permiten identificar a cada uno de los cromosomas, y detectar la pérdida o ganancia de segmentos de material genético de 4 000 kilobases (kb) o más grandes. Las anormalidades de menor tamaño pueden observarse cuando la división celular es detenida en la prometafase. Otros procedimientos son útiles para poner de manifiesto algunas de las características de los cromosomas, como el DNA repetitivo de la heterocromatina de los centrómeros (bandas C), en especial de los cromosomas 1, 9, 16 y de los brazos largos del cromosoma Y; las regiones organizadoras del nucléolo que contienen genes de RNA ribosomal localizadas en los tallos de los satélites de los cromosomas acrocéntricos se tiñen con las bandas NOR (del inglés, *Nucleolus Organizer Regions*).

La identificación del cromosoma X de replicación tardía puede hacerse mediante la incorporación de 5-bromodeoxiuridina (BrDU) al final de la síntesis del DNA. Con la misma BrDU que se incorpora sustituyendo a la timidina, puede realizarse otra técnica que hace posible contar al microscopio el número de intercambios entre dos cromátides hermanas. Este intercambio en condiciones normales es constante de manera relativa, de seis a nueve intercambios por metafase, pero aumenta de forma considerable al exponer los cultivos celulares a determinados mutágenos o en ciertas enfermedades como el síndrome de Bloom. Algunos cromosomas tienen sitios frágiles que se ponen de manifiesto de forma particular cuando el medio de cultivo en que crecen las células *in vitro* es deficiente en ácido fólico y en timidina. Estos sitios frágiles no se tiñen de manera adecuada y se ven como brechas (del inglés, *gaps*). Los sitios frágiles pueden ser constitutivos (c-fra) o heredables (h-fra). Los primeros están relacionados con los rompimientos cromosómicos que se observan en algunos tipos de cáncer y en los oncogenes. En los segundos, de particular interés es un sitio frágil que está en la banda q27.3 del cromosoma X, porque está relacionado de forma directa con un síndrome caracterizado por retraso mental y testículos grandes, mencionado en el capítulo 5, y que se describirá con más detalle en el inciso de la patología cromosómica.

A partir del decenio de 1980-89, las técnicas de la biología molecular se aplicaron a los estudios citogenéticos, originando un "híbrido" tecnológico: la citogenética molecular, que ha permitido la identificación y definición de pequeñas pérdidas o ganancias de material genético no visible con las técnicas de cariotipo habituales, con lo que se han identificado diversos síndromes por microdeleciones, como por ejemplo el de Prader-Willi, el de Angelman y otros. Los cromosomas desbalanceados, productos de traslocaciones, pueden ya ser identificados, así como el origen de muchos "marcadores" cromosómicos supernumerarios.

Con las técnicas citogenéticas moleculares actuales se pueden detectar algunas anormalidades cromosómicas en células que no se están dividiendo, con los núcleos en interfase; esto no era posible con las técnicas citogenéticas del pasado, en las cuales se requería que las células se estuvieran dividiendo y se encontraran en metafase. Además, hoy día no

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

es necesario que los tejidos en estudio sean frescos, lo que permite la investigación citogenética retrospectiva en tejidos preservados.

Las técnicas citogenéticas moleculares se enfocan y centran en el estudio de ciertas regiones específicas de los cromosomas y en la secuencia del DNA. Esto aumenta la capacidad para llevar a cabo diagnósticos citogenéticos más certeros y refinados tanto en las anormalidades cromosómicas constitucionales como en los cambios citogenéticos adquiridos, que se observan, por ejemplo, en las células cancerosas.

La técnica citogenética molecular más empleada por lo común es la denominada FISH (del inglés, *fluorescence in situ hybridization*). Esta técnica se basa en los principios generales de la hibridación del DNA y se lleva a cabo, dicho de manera muy resumida, usando una o varias sondas de DNA marcadas con un fluorocromo que hibridan de manera directa con secuencias complementarias en un cromosoma específico. La sonda marcada es añadida bajo condiciones apropiadas de hibridación a las preparaciones comunes de cromosomas. Si hay hibridación, la sonda se adhiere al DNA y la señal se identifica por fluorescencia tanto en los cromosomas en metafase como en los núcleos en interfase.

Por lo general se usan tres tipos de sondas para el diagnóstico citogenético con FISH:

- Sondas que se unen a estructuras específicas de los cromosomas y que reconocen secuencias repetitivas de DNA, como los centrómeros (DNA alfa satélite) o las secuencias subteloméricas de ambos brazos de los cromosomas homólogos. La mayor parte de las sondas para el DNA alfa satélite centromérico proporciona una señal grande y brillante, muy útil para la identificación de las células en interfase o en metafase, y que se usa en la detección rápida de las trisomías más comunes. Las sondas subteloméricas, además, son útiles para la identificación de traslocaciones crípticas y para poner de manifiesto deleciones terminales.
- Sondas de secuencia única que hibridan con una sola copia de la secuencia de DNA en una región cromosómica específica o un gen. Se usan para identificar regiones cromosómicas críticas o genes relacionados con síndromes por microdeleción o microduplicación.
- Los cromosomas totalmente marcados (*chromosome painting*) son cocteles de sondas de secuencias únicas que reconocen todo el DNA cromosómico, extendiéndose a lo largo de un cromosoma en particular. En la metafase, ambos cromosomas homólogos son marcados y fluorescen de manera intensa. Las sondas fluorescentes se usan para definir el origen de las secuencias presentes en las traslocaciones cromosómicas y para identificar los marcadores cromosómicos supernumerarios.

Dos o más sondas pueden etiquetarse con distintas marcas fluorescentes y usarse al mismo tiempo; después, los cromosomas se tiñen con un tercer color para obtener un buen contraste. Con ello se obtienen células en interfase o en metafase con tres colores, lo que permite detectar dos cromosomas diferentes al mismo tiempo o proporcionar una "'sonda control" en el caso de que una u otra de las secuencias blanco estén delecionadas y la sonda no pueda adherirse al cromosoma (figura 7-2).

La técnica FISH es también muy útil para el estudio de las anormalidades cromosómicas adquiridas en las células cancerosas. Los cambios numéricos como la trisomía 8 en los síndromes mieloides se pueden detectar en la interfase sin necesidad de poner a cultivar las células anormales que podrían no crecer bien en los cultivos. La técnica también es capaz de reconocer rearreglos cromosómicos, como el cromosoma Filadelfia de la leucemia granulocítica crónica. Por esta propiedad, los estudios con FISH se están utilizando

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

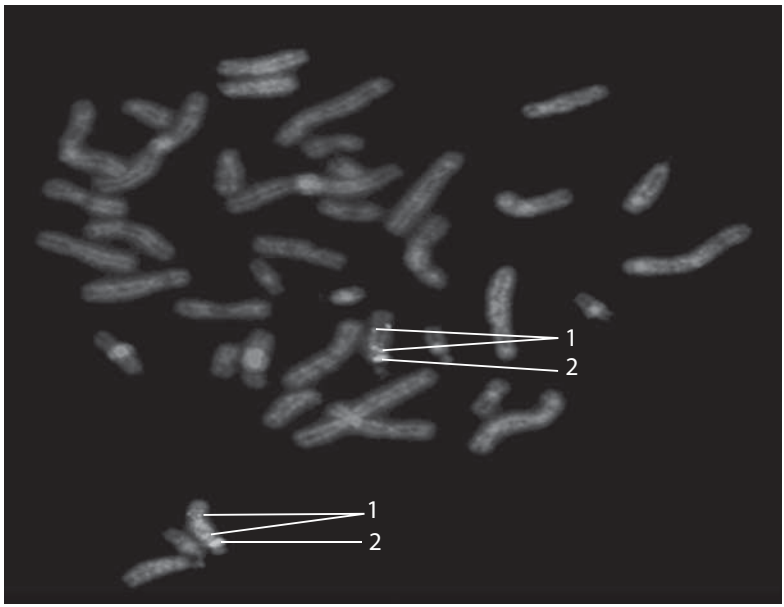


Figura 7-2. FISH con sondas de secuencia única (1), que identifican dos regiones del cromosoma 15, y una sonda centromérica (2). Estas sondas se utilizan para identificar la deleción 15q11-q13, presente en la mayoría de los casos de síndrome de Prader-Willi (cortesía de Biol. Berenice Jarquín).

para identificar las recaídas tempranas y enfermedades residuales en las leucemias. En los trasplantes de médula ósea en los que el paciente recibe células de donadores del sexo opuesto, el éxito del injerto puede ser vigilado durante el seguimiento de la enfermedad, al analizar de manera diferencial la proporción de células XX y XY tanto en médula ósea como en sangre periférica.

Otra técnica citogenética molecular es la de hibridación genómica comparativa (CGH, del inglés, *comparative genome hybridization*), que combina el FISH con las técnicas citogenéticas comunes para visualizar la amplificación del DNA y las deleciones en las células tumorales o en las células de un paciente con posibles trastornos cromosómicos. En esta técnica se requiere contar con el DNA de la muestra y DNA control que se marcan de manera diferencial; el DNA de la muestra con fluorocromo verde y el DNA control con fluorocromo rojo. Los DNA de ambos se mezclan y se hacen hibridar de manera competitiva en metafases de cromosomas humanos normales. El predominio de uno u otro color se procesa en un analizador de imágenes que indica el aumento o disminución de regiones cromosómicas específicas. Esta técnica es laboriosa y cara, por lo que se utiliza poco en la actualidad.

Con la implementación de nuevas técnicas moleculares para estudiar el DNA, como los microarreglos, ha surgido un nuevo método para analizar pequeñas pérdidas o ganancias en los cromosomas, denominado el cariotipo molecular. Este estudio consiste en am-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

plificar por PCR pequeñas regiones del DNA de la muestra a examinar, que se sabe están relacionadas con síndromes genéticos bien definidos y se marcan con fluorocromo verde. Después se efectúa una competencia con DNA normal marcado en rojo y se somete a una hibridación por competencia con segmentos de DNA normales no marcados. La placa de microarreglos se procesa en un analizador de imágenes y los resultados se traspolan a un ideograma, donde aparecen los pequeños segmentos de DNA estudiados en las regiones cromosómicas correspondientes o locus. Con el cariotipo molecular se estudian en una sola prueba más de 150 síndromes cromosómicos conocidos.

CARIOTIPO NORMAL EN EL SER HUMANO

En la figura 7-3 se muestra el cariotipo normal que corresponde al de un varón. Se trata de 46 cromosomas dispuestos en orden decreciente, según el tamaño. Son 23 pares de cromosomas homólogos, 22 pares (del 1 al 22 inclusive) de autosomas, y un par de cromosomas sexuales o gonosomas, representados por un cromosoma X y un cromosoma Y en el varón; en la mujer, los dos cromosomas sexuales son X. En ambos sexos, la mitad de los autosomas son de origen materno y la otra mitad de origen paterno. En la mujer, de los dos cromosomas X, uno también es materno y el otro paterno. En cambio, en el varón, el cromosoma X siempre es materno y el Y lo hereda del padre.

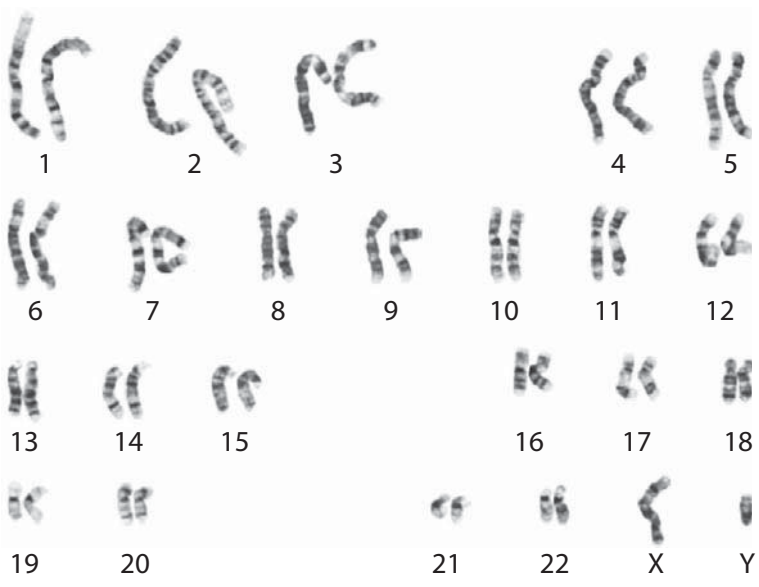


Figura 7-3. Cariotipo masculino normal con bandas GTG, 46,XY.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cada uno de los cromosomas tiene un estrechamiento o constricción primaria llamado centrómero, situado en una posición constante en cada par de cromosomas. Según la posición del centrómero, los cromosomas se dividen en tres clases: metacéntricos, en los que el centrómero está situado en la mitad del cromosoma; submetacéntricos, en los que el centrómero se encuentra más cerca de uno de los extremos y divide al cromosoma en dos porciones de diferente tamaño; acrocéntricos, en los que el centrómero está situado muy cerca de uno de los extremos del cromosoma.

La posición del centrómero divide a los cromosomas submetacéntricos y a los acrocéntricos en dos porciones de distinta longitud: el brazo corto simbolizado por la letra "p" del francés *petit* y el brazo largo que se designa con la letra "q". La punta distal de los brazos largos y cortos del cromosoma se llama "telómero" (ver figura 7-1).

De acuerdo con esta clasificación de los cromosomas humanos, los pares 1, 3, 19 y 20 son metacéntricos; los pares 13, 14, 15, 21, 22 y el Y son acrocéntricos, y el resto, incluyendo el X, son submetacéntricos. Los cromosomas humanos acrocéntricos muestran en los brazos cortos una zona de material muy delgada llamada constricción secundaria o "tallo", que termina en una región más gruesa denominada "satélite". Las constricciones secundarias o tallos constituyen los organizadores nucleolares (ver cromosoma 15, figura 7-4).

De acuerdo con la nomenclatura internacional (ISCN, 2009), los cariotipos se describen según un sistema de símbolos que sigue el siguiente orden: l. El número total de cromosomas. 2. El complemento de cromosomas sexuales. 3. La descripción de la anormalidad. La pérdida o ganancia de un cromosoma se indica con el signo + o – seguido del cromosoma involucrado. Así, el cariotipo normal de una mujer es 46,XX y el de un varón 46,XY. La trisomía 21 en una mujer se escribe así: 47,XX,+21. En el pasado, se utilizaba en ocasiones el signo + o – después de anotar el brazo del cromosoma, para indicar una ga-

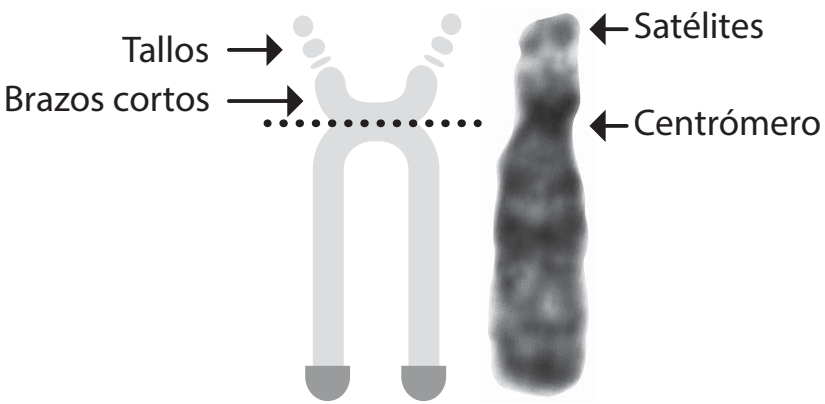


Figura 7-4. Cromosoma 15, representado a la izquierda en el diagrama con las cromátides separadas y en la fotografía con bandas G a la derecha, donde se observan las cromátides fusionadas. Se señalan los satélites, tallos (organizadores nucleolares), brazos cortos y centrómero.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nancia o pérdida parcial. En la actualidad aún puede referirse al síndrome de Cri du Chat como síndrome de 5p-, sin embargo, la fórmula cromosómica correcta es 46,XY,del(5)(p13). En el cuadro 7-1 se encuentran algunos de los símbolos y las abreviaturas más empleados. Un sistema numérico estandarizado se usa para designar las bandas G, como se observa en la figura 7-5. El sistema permite la descripción precisa en donde ha ocurrido un rompimiento y rearreglo cromosómico, y es muy útil para delimitar la localización de los genes en el mapa de los cromosomas. Para designar una banda, se acordó poner primero el

Cuadro 7-1. Símbolos y abreviaturas más comúnmente utilizadas en la descripción de cromosomas y anormalidades cromosómicas ISCN (2009) Material adicional de origen desconocido

add	Material adicional de origen desconocido
cen	Centrómero
coma (,)	Separa el número de cromosomas, cromosomas sexuales y anormalidades cromosómicas
del	Deleción
der	Cromosoma derivativo
dup	Duplicación
fra	Sitio frágil
h	Heterocromatina constitutiva
i	Isocromosoma
ins	Inserción
inv	Inversión
ish	Hibridación in situ
mar	Cromosoma marcador
mat	Origen materno
Signo de menos (-)	Pérdida
mos	Mosaico
p	Brazo corto del cromosoma
pat	Origen paterno
Signo de más (+)	Ganancia
ps	Satélites en brazos cortos del cromosoma
q	Brazo largo del cromosoma
r	Cromosoma en anillo
qs	Satélites en brazos largos del cromosoma
rec	Cromosoma recombinante
rob	Translocación robertsoniana
s	Satélite
t	Translocación
upd	Disomía uniparental
var	Variante o región variable

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

© **Editorial El Manual Moderno** Fotocopiar sin autorización es un delito.

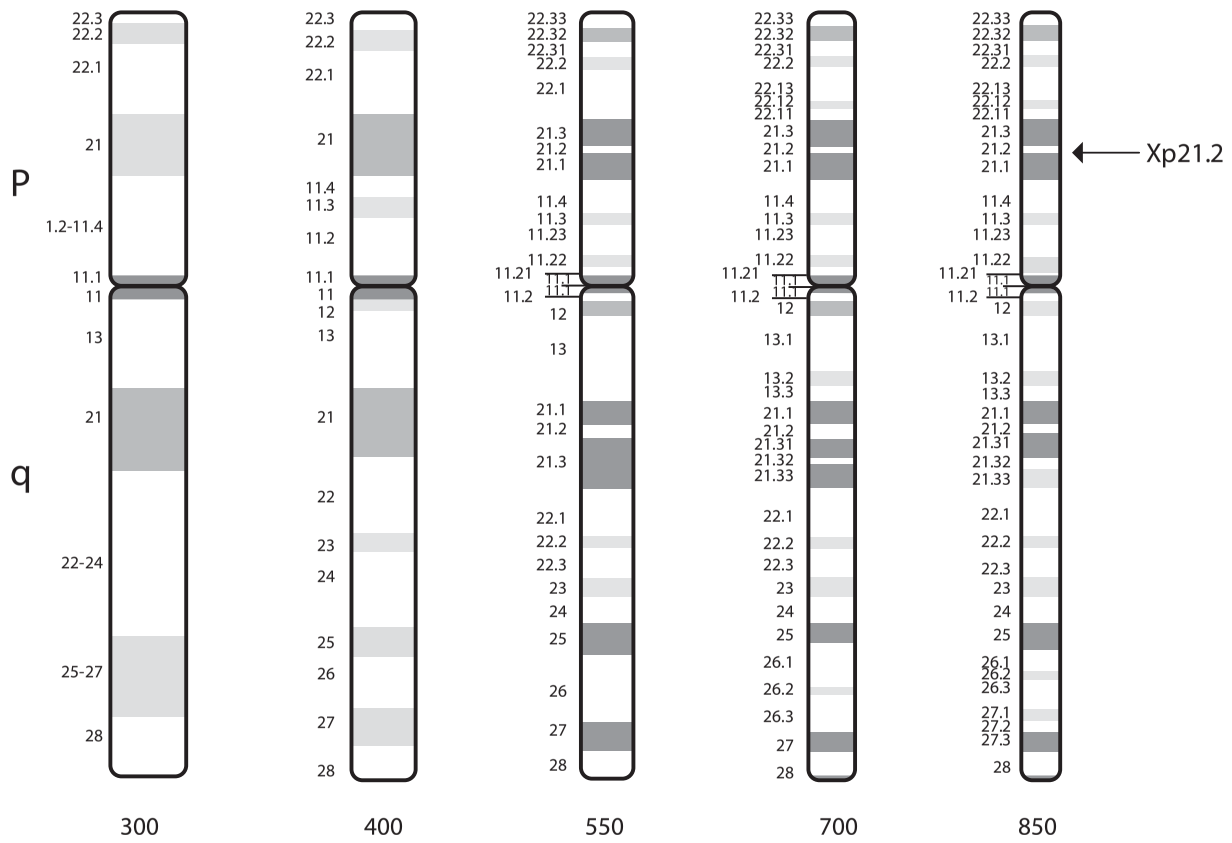


Figura 7-5. Ideograma del cromosoma X de acuerdo con la nomenclatura actual (ISCN, 2009) con niveles de resolución de 300, 400, 550, 700 y 850 bandas por set haploide. Se señala como ejemplo la localización de la banda Xp21.2.

número del cromosoma, seguido del símbolo del brazo, el número de la región, el número de la banda y luego el número de la sub-banda. Por ejemplo, la banda Xp21.2 se encuentra en el brazo corto (p) del cromosoma X, en la región 2, banda 1, sub-banda 2. El nivel de resolución de bandas por set haploide se refiere al número de bandas que se distingue en un grupo de 23 cromosomas, que constituyen el número haploide (figura 7-5). En algunos casos, se obtiene un patrón con pocas bandas (300) y en otros es posible distinguir un número de bandas mucho mayor (750). Un cariotipo de sangre periférica, líquido amniótico o vellosidades coriales debe tener una resolución entre 400 y 550 bandas por set haploide, a menos que haya indicación para buscar una mayor resolución de bandas.

HETEROMORFISMOS CROMOSÓMICOS

Las mediciones precisas del DNA por medio de la citometría de flujo o de la microdensitometría han revelado que todos los cromosomas tienen diferencias interindividuales en el contenido de DNA. El cromosoma Y es el que muestra mayor variación y el X es el menos variable en cuanto al contenido de DNA. Diferencias más obvias en la morfología de los cromosomas pueden verse a través del microscopio de luz en por lo menos 30% de los individuos de la población general. Esas diferencias se conocen como heteromorfismos, variantes cromosómicas o polimorfismos, y son buenos ejemplos de heteromorfismos genéticos, tal como han sido descritos en otro capítulo. Los polimorfismos cromosómicos por lo general contienen DNA repetitivo, y las variaciones de su tamaño se distribuyen según una curva normal o gaussiana. Se reconocen tres grupos principales de heteromorfismos cromosómicos, a saber:

1. Variación en longitud de los segmentos heterocromáticos (**h**), tallos (**stk**) (del inglés *stalk*) o satélites (**s**). Deben distinguirse de ganancias o pérdidas debidas a otras alteraciones estructurales, poniendo un signo de más (+) o de menos (-) después de los símbolos **h**, **stk** o **s**, seguido de la designación apropiada del cromosoma y brazo involucrado. Así, por ejemplo, para referirse a un incremento en la longitud de los tallos en los brazos cortos del cromosoma 22, se escribe 22pstk+ o una disminución de la longitud de la heterocromatina del cromosoma Y se escribe Yqh- Las variaciones en las dimensiones de la heterocromatina constitutiva son de relativa frecuencia en los cromosomas 1, 9 y 16, y el brazo largo del Y. El brazo largo del cromosoma Y contiene DNA con secuencias repetidas y fluoresce o se colorea de manera intensa cuando se tiñe con quinacrina (bandas Q), o se procesa con bandas C. La fluorescencia puede ser vista en el núcleo en interfase y se le conoce como cromatina Y.
2. Variación en el número y la posición de segmentos heterocromáticos, tallos o satélites. Se representa en la nomenclatura señalando el cromosoma involucrado, el brazo y el polimorfismo; por ejemplo, 17ps se refiere a la presencia de satélites en los brazos cortos del cromosoma 17; 9ph es la presencia de heterocromatina únicamente en brazos cortos, y 9phqh es la presencia de heterocromatina tanto en brazos cortos como en brazos largos. En contraste, las inversiones comunes en la población se representan con sus sitios de ruptura. La inversión pericéntrica del cromosoma 9 se escribe inv(9)(p12q13) y la inversión pericéntrica del cromosoma 2 se escribe inv(2)(p11.2q13)
3. Sitios frágiles (fra). Algunos pueden estar asociados con cierto padecimiento o fenotipo específico, como es el caso del síndrome de X frágil, fra(X)(q27.3); sin embargo, otros sitios frágiles puede ocurrir sin ninguna consecuencia fenotípica. Los sitios frági-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

les se heredan y pueden condicionar anomalías como deleciones, figuras multirradiales o fragmentos acéntricos. Para señalar un sitio frágil en los brazos largos del cromosoma 10 en la banda 25.2 se escribe fra(10)(q25.2)

A pesar de estas variaciones polimórficas es interesante mencionar que, como era de esperarse, los cromosomas son muy semejantes en todos los grupos humanos y que el X es constante de manera particular en cuanto a su tamaño y número de bandas entre los primates. Otros cromosomas son más variables, y las diferencias en el número y morfología de los mismos están en relación con el tiempo en que se separaron las especies en el proceso de evolución. El gorila, chimpancé y orangután tienen 48 cromosomas y los autosomas son similares a los del ser humano, con excepción del cromosoma 2, que en el varón parece haberse derivado de la fusión de dos acrocéntricos de los primates. Es posible que el sitio frágil del cromosoma 2 humano corresponda al lugar en donde ocurrió esa fusión ancestral.

MECANISMOS DE LAS ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS

Las mutaciones, definidas como todo cambio que acontece en el material genético, pueden ocurrir en el nivel de un gen y no ser apreciadas más que por los efectos fenotípicos o abarcar porciones más grandes de los cromosomas, y ser visibles por medio del microscopio de luz. Estas últimas son las anormalidades o aberraciones cromosómicas. Con el microscopio de luz, la adición o pérdida perceptible de material genético de un cromosoma es del orden del 0.13% del genoma o lo que es lo mismo, el equivalente a cuatro millones de pares de bases.

Las anormalidades cromosómicas pueden ser del número o de la estructura, de los autosomas o de los cromosomas sexuales (gonosomas), y pueden originarse en las células germinales de uno de los progenitores, de un ancestro más remoto o ser el resultado de un cambio cromosómico en una célula somática. En este último caso se genera un mosaico en el que sólo una determinada proporción de las células muestra la anormalidad.

En general, aunque se conocen algunos factores predisponentes, los mecanismos que originan las anormalidades cromosómicas no son bien conocidos.

ANORMALIDADES DEL NÚMERO

Las células somáticas del ser humano tienen un número diploide de cromosomas ($n = 46$) y los gametos maduros (óvulo y espermatozoide) el número haploide ($n = 23$).

Se llama poliploidía cuando el número de cromosomas es un múltiplo exacto del número haploide y excede al número diploide; se denomina aneuploidía cuando el número de cromosomas no es un múltiplo exacto. Así por ejemplo, el cariotipo 92,XXYY es una poliploidía (tetraploidía) y el cariotipo 47,XX,+21 es una aneuploidía (trisomía 21).

Aneuploidía

De forma habitual se produce cuando no se separan, como es normal en la anafase de la división celular, fenómeno llamado no-disyunción, y puede ocurrir en cualquiera de las

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

dos divisiones meióticas. El mismo resultado se obtiene cuando uno de los cromosomas se "retrasa" en su movimiento hacia uno de los polos opuestos de la célula en la anafase por una división prematura de un cromosoma en sus dos cromátides hermanas, con una segregación al azar hasta completar la meiosis 1; a este mecanismo se le conoce como rezago anafásico. Por cualquiera de estos dos mecanismos, una de las dos células hijas tiene un cromosoma extra de un par de homólogos y a la otra le falta ese cromosoma. En el primer caso se dice que es una trisomía y en el segundo, una monosomía. Aunque la causa primordial de la no disyunción meiótica se desconoce, se sabe de algunos factores predisponentes, como edad avanzada de la madre. Se ha sugerido que puede haber una tendencia familiar de incrementar los eventos de no disyunción, lo que explicaría algunos casos con doble no-disyunción, como es la relación, por ejemplo, de síndrome de Klinefelter (47,XXY) y síndrome de Down (47,XX o XY,+21), que es más frecuente de lo que se esperaría por azar. En mitosis, se ha sugerido que la no disyunción pudiera relacionarse con un error en el punto de control (en inglés, *checkpoint*) mitótico. Este punto de control vigila la adhesión de los cinetocoros a los microtúbulos y retrasa el inicio de la anafase hasta que todos los cinetocoros hermanos se han adherido a los polos opuestos.

La aneuploidía puede originarse en la meiosis o en la mitosis. La no disyunción meiótica puede ocurrir tanto en la primera como en la segunda división, pero las consecuencias son distintas en uno y otro caso En efecto, si la no disyunción se presenta en la primera división, el gameto tendrá ambos cromosomas homólogos parentales, por lo que será heterocigoto. Si la no disyunción sucede en la segunda división, tendrá el mismo cromosoma y por lo tanto será homocigoto. Esta condición puede apreciarse en la figura 7–6, donde se observa la presencia de satélites en uno de los cromosomas involucrados en la no disyunción.

En el caso de los cromosomas sexuales, cuando los óvulos normales son fecundados por espermatozoides en los que ha ocurrido una no disyunción en la primera división meiótica, se forman cigotos con síndrome de Turner (X) o de Klinefelter (XXY), pero si ocurre en la segunda, además del síndrome de Turner se forman cigotos XXX y XYY (figura 7-7). El origen de la no disyunción se puede identificar al conocerse el origen parental de dos alelos de un locus o por medio del análisis de los polimorfismos de la heterocromatina constitutiva y también por el estudio de los polimorfismos de longitud variable de los fragmentos de restricción RFLP (del inglés, *Restriction Fragment Length Polymorphism*). Cuando la aneuploidía resulta de una no disyunción mitótica, se produce un mosaico cromosómico, y el individuo puede tener dos o más líneas celulares con distintos complementos cromosómicos procedentes del mismo cigoto.

En ocasiones, algunas células de un cigoto aneuploide en desarrollo pueden perder uno de los cromosomas trisómicos durante las divisiones mitóticas, restituyendo de esa manera el número diploide normal en esa y todas las células descendientes. Dependiendo del momento del desarrollo y el sitio anatómico donde ocurra el rescate, resultarán individuos con una proporción variable de células normales y, en consecuencia, con grados de afectación clínica variable.

Disomía uniparental

Durante el rescate trisómico, el cromosoma que se pierde puede ser cualquiera de los tres presentes, por lo que si el cromosoma extra es de origen materno, puede ocurrir al azar que se pierda el paterno y el individuo quede con dos cromosomas normales, pero ambos de origen materno, lo que se conoce como disomía uniparental (UPD, del inglés *uniparental disomy*) materna. Si en la trisomía el cromosoma extra es de origen paterno y durante

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

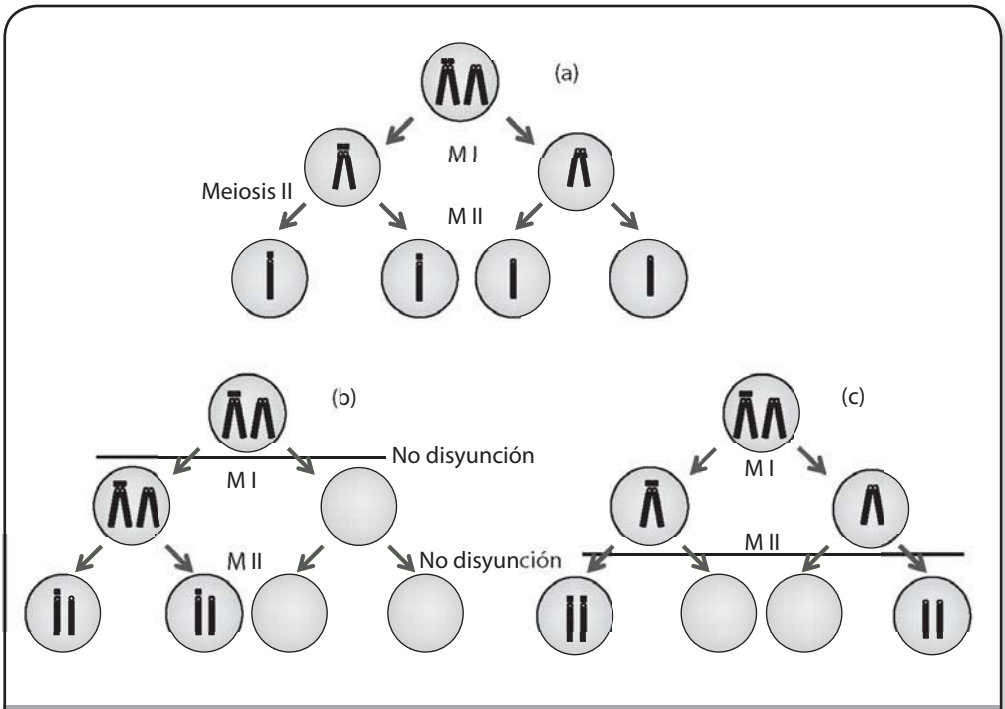


Figura 7-6. La no disyunción meiótica produce trisomías (47 cromosomas) o monosomías (45 cromosomas) después de la fecundación de un gameto aneuploide con un gameto normal. En la parte superior se muestra una meiosis normal (a). En el ejemplo se utilizó un cromosoma con satélites y otro sin satélites, para facilitar la secuencia de lo ocurrido en errores de meiosis I (b), comparadas con errores en meiosis II (c).

el rescate se pierde el cromosoma materno, la condición sería una disomía uniparental paterna.

En general, la UPD es bien tolerada, sin embargo, si los cromosomas involucrados presentan impronta genómica, puede tener repercusiones clínicas.

Impronta genómica

Se refiere a la presencia de un mecanismo hereditario mediante el cual algunos pares cromosómicos o regiones cromosómicas reciben una marca o impronta (en inglés, *imprinting*) durante la meiosis, que les confiere una expresión diferente; dependiendo del origen parental, algunos grupos de genes que presentan esta característica se encuentran presentes de manera principal en los cromosomas 6, 7, 11, 14 y 15. Estos genes son marcados o etiquetados con un mensaje molecular que distingue a los que han pasado por la ovogénesis de los que lo han hecho por la espermatogénesis. Si la región en cuestión es metilada, se inactivará su función durante la vida de ese individuo, pero en la gametogénesis se retira

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

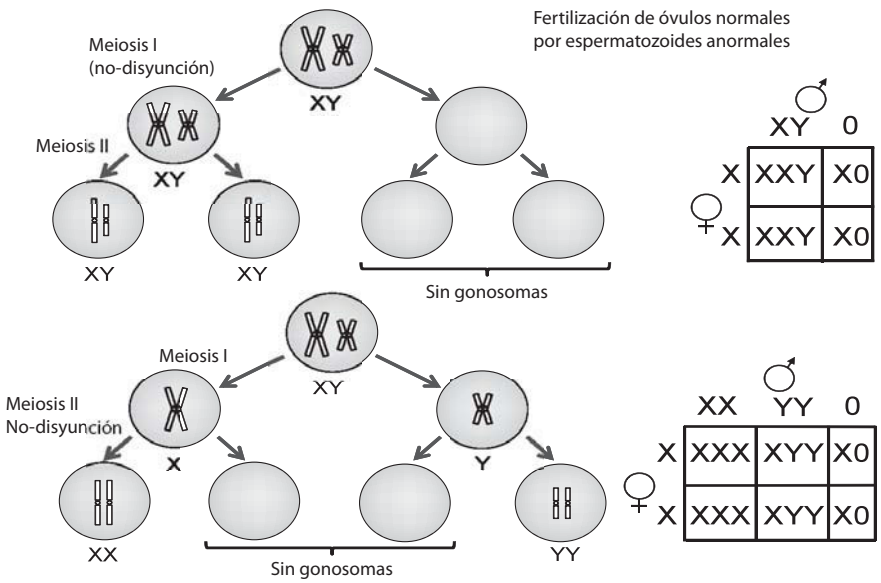


Figura 7-7. Diferencias en los resultados de la no disyunción en un varón, cuando ocurre en la meiosis I o en la meiosis II.

la marca y se coloca una nueva, dependiendo del sexo del progenitor. El ejemplo más conocido de UPD, donde la impronta juega un papel central, es el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman. Si un individuo proveniente de un cigoto con trisomía 15 de origen materno pierde el cromosoma de origen paterno por un rescate trisómico, queda entonces con dos cromosomas 15 de origen materno y no existe un representante de origen paterno, lo cual da lugar al síndrome de Prader-Willi, que se manifiesta por una marcada hipotonía al nacimiento; retraso en el desarrollo; falta de saciedad, que produce una obesidad importante; hipogonadismo, y trastornos de la conducta. Cuando el individuo tiene dos cromosomas 15 de origen paterno y no hay representante de origen materno, se expresa el síndrome de Angelman, en el que los niños presentan retraso importante del desarrollo y el lenguaje, crisis convulsivas, ataxia y una conducta distintiva de risa fácil en situaciones de estrés.

Poliploidía

Un juego haploide extra de cromosomas aumenta la cantidad a 69 y se dice que esas células son triploides. Los mecanismos más frecuentes por los que se produce esta anormalidad cromosómica son los siguientes: la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides (dispermia) y cuando por una falla en una de las divisiones de maduración de los gametos (el espermatozoide o el óvulo) es diploide ($n = 46$) en vez de haploide ($n = 23$). Los fetos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

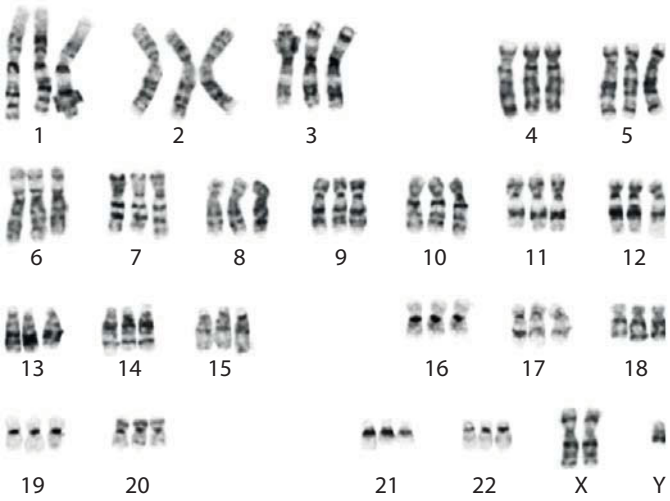


Figura 7-8. Se observan tres componentes de cada par cromosómico, equivalente a tres sets haploides (triploidía), cariotipo 69,XXY (cortesía de la citogenética Virginia Cámara del laboratorio Diagen)

triploides por lo general son abortados y según el origen, masculino o femenino del juego extra de cromosomas, pueden ser 69,XXX, 69,XXY o 69, XYY. El más frecuente es el complemento 69,XXY (figura 7-8).

En algunos tejidos normales hay una cierta proporción de células poliploides, como en el tejido hepático; cuando está regenerándose, es normal encontrar células tetraploides, por la división endomitótica, en la cual los cromosomas se dividen dos veces y la célula sólo una.

ANORMALIDADES DE LA ESTRUCTURA

Cualquier anormalidad estructural de los cromosomas es precedida siempre por uno o más rompimientos. Cuando en un cromosoma hay una fractura, quedan dos extremos terminales inestables y pegajosos (del inglés, *sticky*); por lo general, cuando un cromosoma se rompe, los mecanismos de reparación del DNA, que son muy eficaces, vuelven a juntar los dos cabos con rapidez. Pero cuando ha habido más de un rompimiento, esos mecanismos de reparación no pueden distinguir uno de los extremos pegajosos del otro y siempre existe la posibilidad de que se unan de forma errónea. Hay una tasa baja, considerada normal, de rompimientos cromosómicos, pero ésta puede aumentar de manera considerable cuando se exponen las células a la radiación ionizante o a agentes químicos mutagénicos. También se incrementa esa tasa en algunas enfermedades hereditarias monogénicas auto-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

sómicas recesivas, como la ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y el *xeroderma pigmentosum*. Todos esos trastornos tienen como denominador común tendencia a desarrollar cáncer de manera prematura (véase el capítulo 9).

Las aberraciones estructurales son de varios tipos: translocación; deleción con o sin formación de un cromosoma anular; duplicación; inversión; isocromosoma, y fragmento céntrico.

Traslocación

Una traslocación es intercambio de material genético entre dos cromosomas, que resulta de una ruptura con un rearreglo anormal. También se produce una traslocación cuando hay una recombinación accidental en la meiosis entre dos cromosomas que no son homólogos. En este intercambio no hay pérdida de DNA. El individuo portador suele ser normal de manera fenotípica, a menos que la ruptura involucre una región genéticamente activa. Los cromosomas involucrados en la traslocación se llaman derivativos; cuando ambos están presentes, se dice que la traslocación es balanceada; la transmisión a la descendencia de uno sólo de los derivativos produce un desbalance genético (véase capítulo 10). Las traslocaciones pueden ser de tres tipos: recíproca, robertsoniana (por fusión céntrica) y por inserción.

Recíproca. En la traslocación recíproca, el material genético distal a los rompimientos cromosómicos es intercambiado entre dos cromosomas. Los rompimientos pueden ser en los brazos largos o en los cortos, y pueden estar involucrados cualquier par de cromosomas, homólogos o no homólogos (figura 7-9).

Caso clínico

Se describe el caso de una mujer con una traslocación recíproca balanceada entre los brazos largos (q) de un cromosoma 3 y de un cromosoma 8 (figura 7-9). Un cromosoma 3 ha perdido una porción de los brazos largos que se ha traslocado a los brazos largos de un cromosoma 8 y su cariotipo es 46,XX,t(3;8)(q26.2;q13).

La madre es normal, porque en ella la traslocación es recíproca y balanceada (sin pérdida ni ganancia de material genético), pero en la gametogénesis se pueden producir gametos desbalanceados. En efecto, cuando estos dos cromosomas, el 3 y el 8, se aparean en la fase paquitena, se forma un cuadrivalente en cruz para que los segmentos homólogos se pongan en contacto. En la anafase, los cuatro cromosomas (el 3 y 8 normales, y el 3 y el 8 con la traslocación) segregan para pasar a las dos células hijas y se forman diferentes tipos de gametos: unos con los dos cromosomas (3 y 8) normales, otros balanceados y otros desbalanceados. La madre con la traslocación recíproca balanceada tuvo dos abortos espontáneos del primer trimestre, una hija normal, pero con la traslocación balanceada como ella, y una hija que además de los dos cromosomas 8 normales, uno paterno y el otro materno, recibió de la madre el cromosoma derivativo 3 de la traslocación (3;8)(q26.2;q13), constituyéndose una trisomía parcial 8q con monosomía parcial 3q, que se manifestó de manera clínicam por malformaciones congénitas múltiples, daño neurológico grave y muerte neonatal.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

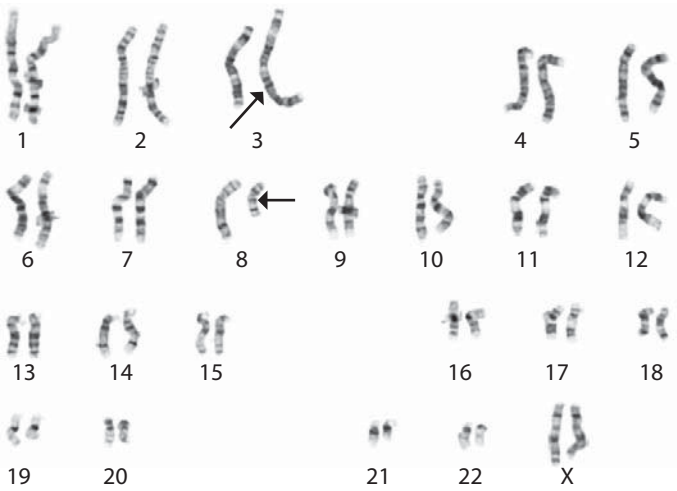


Figura 7-9. Translocación recíproca balanceada en apariencia entre los brazos largos de un cromosoma 3 y los brazos largos de un cromosoma 8. Los cromosomas involucrados se señalan con una flecha (cortesía de la bióloga Verónica Ulloa del laboratorio Diagen).

Robertsoniana o por fusión céntrica. Las traslocaciones por fusión céntrica se originan por rompimientos en o cerca del centrómero de dos cromosomas acrocéntricos (figura 7-10). En la mayor parte, los rompimientos se localizan justo por arriba del centrómero y la reunión de los segmentos cromosómicos ocasiona un nuevo cromosoma, que puede tener 1 o 2 centrómeros (cromosoma dicéntrico), y a un fragmento, con o sin centrómero, con los satélites. Los fragmentos acéntricos no pueden orientarse en la placa ecuatorial del huso acromático, por carecer de centrómero, y desaparecen en las divisiones subsecuentes.

Los portadores balanceados de una traslocación robertsoniana tienen 45 cromosomas: 22 homólogos normales y el par traslocado. Esos portadores balanceados son sanos de manera fenotípica, pero cuando forman los gametos pueden tener problemas. En efecto, supóngase una traslocación balanceada 14/21. En la meiosis se forma un trivalente con tal de que los segmentos homólogos puedan aparearse. En la anafase, los tres cromosomas segregan y ocasionan cuatro tipos de gametos: uno con el 14 y el 21 normales; uno con la traslocación 14/21; uno con la traslocación 14/21 y un 21 normal; uno con el 14 normal sin cromosoma 21. Los productos resultantes de la fecundación de esos gametos son normal, normal portador de la traslocación, trisómico 21 y monosómico tal vez no viable.

Por inserción. Para este tipo de traslocación se requieren tres rompimientos cromosómicos en 1 o 2 cromosomas. Si la traslocación es entre dos cromosomas entonces hay una deleción intersticial de un segmento de uno de los cromosomas que se inserta en

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

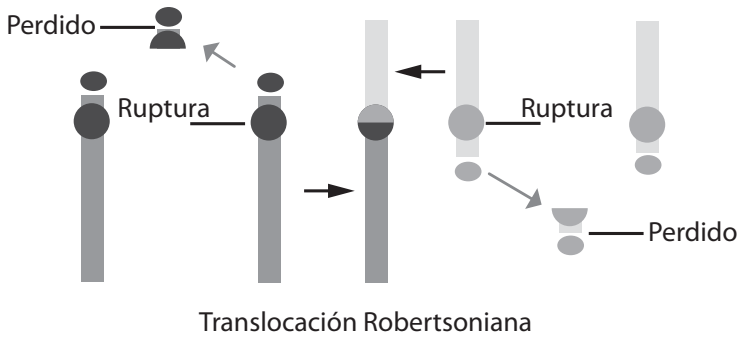


Figura 7-10. Translocación robertsoniana por ruptura y fusión centromérica entre dos cromosomas acrocéntricos; los segmentos de brazos cortos se pierden.

el otro. Los portadores balanceados también son sanos, pero pueden tener hijos desbalanceados de manera citogenética, ya sea con duplicaciones o deleciones de material genético (figura 7-11).

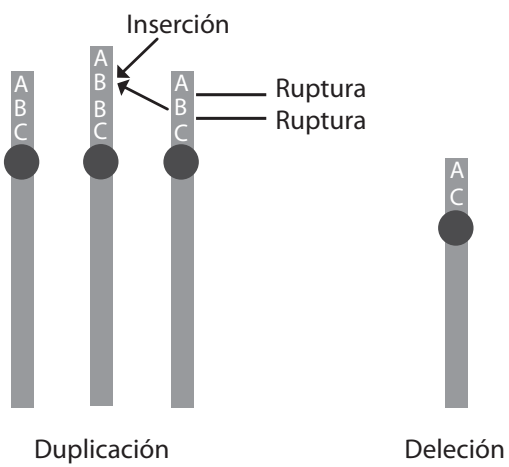


Figura 7-11. Inserción. Se observa la ruptura de un fragmento cromosómico intersticial, con la subsecuente inserción en el cromosoma homólogo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

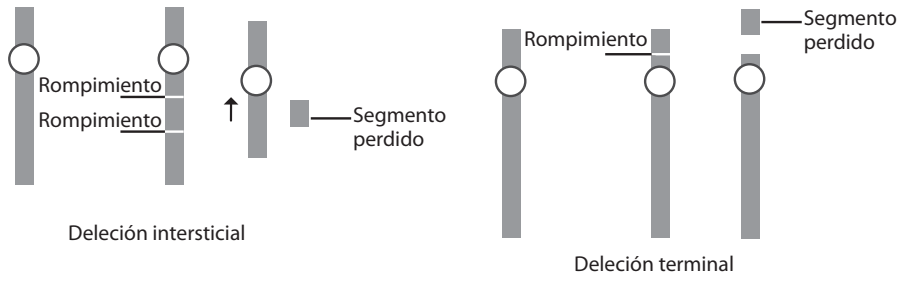


Figura 7-12. La deleción puede ocurrir por la pérdida de un segmento intersticial o terminal.

Deleción con o sin formación de un cromosoma anular

Se llama deleción a cualquier pérdida de material genético. Las deleciones provienen de la pérdida de una porción de material genético, comprendida entre dos puntos de rompimiento cromosómico (deleciones intersticiales, figura 7-12). Como el segmento entre los dos rompimientos carece de centrómero, se comporta como un fragmento acéntrico y se pierde en las subsecuentes divisiones celulares. También puede producirse un fragmento acéntrico con una ruptura única en cualquiera de los brazos (deleción terminal, figura 7-12); en la figura 7-13 se muestra que cuando un cromosoma sufre dos rompimientos, uno en cada uno de sus brazos, quedan dos extremos terminales que se pierden y dos

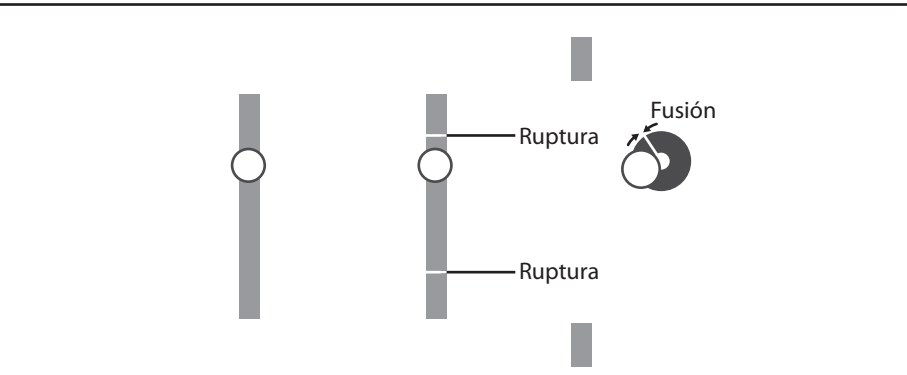


Figura 7-13. Se muestra la formación de un anillo debido a la pérdida o deleción de los segmentos terminales tanto en brazos cortos como en brazos largos, y la subsecuente fusión de los extremos "pegajosos".

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

extremos proximales pegajosos que se unen y forman un anillo. Si el anillo tiene centrómero pasará a través de las divisiones celulares a las células hijas. Si hay intercambio de cromátides en un cromosoma en anillo, entonces en las divisiones subsecuentes se forma un cromosoma anular dicéntrico de doble tamaño.

Cuando las deleciones son visibles (más de 4 MB) contienen muchos genes contiguos (monosomía parcial de un cromosoma) que pueden generar procesos patológicos con malformaciones congénitas múltiples y retraso mental. Las deleciones muy pequeñas, que se encuentran en el límite de resolución del microscopio de luz, se llaman microdeleciones.

Duplicación

Es cuando hay dos copias de un segmento de un cromosoma. Se pueden originar por entrecruzamiento desigual en las cromátides en la meiosis y en este caso el producto recíproco es una deleción (figura 7-11). La duplicación también puede darse durante la meiosis cuando un progenitor tiene una translocación, una inversión o un isocromosoma.

Las duplicaciones son más frecuentes y en términos generales menos nocivas que las deleciones. Incluso, duplicaciones pequeñas en un nivel molecular podrían desempeñar una función importante en la evolución, al favorecer la diversificación de los genes.

Inversión

Se origina cuando hay dos rompimientos en un mismo cromosoma y el segmento entre los dos puntos de fractura, antes de volverse a unir, se invierte 180 grados (figura 7-14). Cuando el centrómero no está incluido, se dice que la inversión es paracéntrica, pero cuando los rompimientos están a ambos lados del centrómero (un rompimiento en cada brazo) y éste queda incluido en la inversión, se le llama pericéntrica. En las inversiones se cambia el orden y la secuencia de los genes, lo que por lo general no da manifestaciones fenotípicas, pero sí generan gametos desbalanceados de tipo cromosómico, con posibles

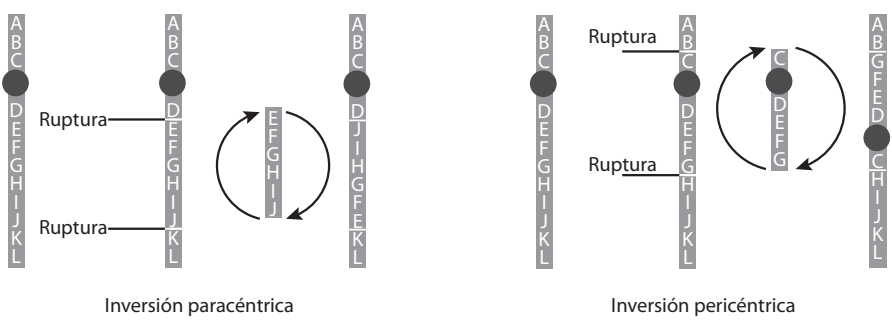


Figura 7-14. La inversión puede involucrar al centrómero (pericentromérica) o quedar confinada a uno solo de los brazos, sin modificación de la posición del centrómero (parcéntrica).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

efectos patológicos de más o menos importancia en la descendencia. En efecto, las inversiones interfieren con el apareamiento de los cromosomas durante la meiosis y hay una tendencia a que se suprima el entrecruzamiento en el segmento invertido. Para que los cromosomas homólogos puedan aparearse es necesario que uno de los dos forme un lazo o asa (del inglés, *loop*) en la región que corresponde a la inversión; de no ser así, los brazos del cromosoma distales a la inversión no podrían aparearse. En el caso de la inversión paracéntrica, si ocurre un entrecruzamiento en la porción del asa, se producen una cromátide dicéntrica y, claro está, un fragmento acéntrico. Ambas porciones, la dicéntrica y la acéntrica, son inestables y rara vez se manifiestan de manera fenotípica en los hijos. En cambio, en el caso de una inversión pericéntrica, si hay un número impar de entrecruzamientos dentro del segmento del asa, cada una de las dos cromátides resultantes tendrá tanto deleción como duplicación de genes y es muy probable que esto afecte a los hijos en mayor o menor grado, según los puntos de rompimiento que se hayan producido más o menos cerca de los telómeros del cromosoma.

Isocromosoma

El isocromosoma es un cromosoma anormal que tiene duplicado el material genético de uno de los dos brazos, ya sea el corto o el largo. El mecanismo generador de los isocromosomas es la división del centrómero durante la división celular en sentido transversal y no longitudinal, como es lo normal (figura 7-15). El mismo resultado se obtiene cuando

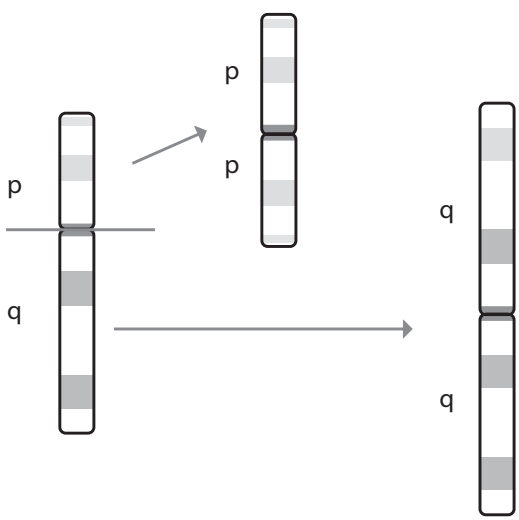


Figura 7-15. Esquema de la formación de los isocromosomas. La división del centrómero ocurre de forma anormal en sentido transversal, produciendo dos tipos de isocromosomas: los de brazos cortos señalados como p p y los de brazos largos señalados como q q. El ejemplo muestra un cromosoma X.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

hay un rompimiento de una isocromátide con fusión por arriba del centrómero, aunque en este caso el cromosoma es dicéntrico. El isocromosoma más frecuente entre los individuos vivos es el formado por los brazos largos del cromosoma X, con trisomía del brazo largo y monosomía del corto. Otro isocromosoma de relativa frecuencia es el del Y. Los isocromosomas de los autosomas por lo general son incompatibles con la vida y producen el aborto temprano del embrión, con excepción de algunos isocromosomas de los brazos cortos del cromosoma 9 y del 12, y de los brazos largos del 18. En muchas ocasiones, los isocromosomas son en realidad dicéntricos, pero uno de los centrómeros no funciona y por eso se comportan de forma normal en la división celular.

Fragmento céntrico

A veces en el análisis de un cariotipo se encuentran pequeños cromosomas adicionales, a menudo metacéntricos y a veces con satélites. Algunos de estos minúsculos cromosomas son familiares en el sentido de que se transmiten de generación en generación y son el resultado de alguna translocación robertsoniana. En otras ocasiones no es posible determinar el origen de esos fragmentos con centrómero y tampoco se sabe si tienen algún significado patológico, aunque se sospecha que en ocasiones pueden favorecer la no disyunción.

Expansión de tripletes de DNA

Esta mutación consiste en la repetición de tripletes, con incremento del tamaño de la región donde se localizan. Cuando la mutación alcanza un tamaño crítico, puede suprimir la función de un gen (X frágil) o aumentar su actividad (enfermedad de Huntington).

Se han descrito más de 30 padecimientos neurodegenerativas con herencia autosómica dominante, o recesiva y dominante ligada al cromosoma X, que se caracterizan por tener una expansión de secuencias repetitivas de tripletes de DNA, que también se puede encontrar en individuos normales, pero con un número de repeticiones mucho menores que cuando existe patología. Los tripletes repetidos pueden ser distintos de enfermedad a enfermedad, tal como se observa en el cuadro 7–2, en que se señalan algunas características de seis de esos males. Es conveniente señalar que este tipo de mutación (expansión de tripletes) no se ha encontrado en organismos inferiores, como *Escherichia coli* o *Drosophila melanogaster*, y que el tamaño de estos repetidos de DNA en algunas enfermedades, como la distrofia miotónica y el síndrome del X frágil, es muy grande. Más adelante en este mismo capítulo se usará como ejemplo al síndrome del X frágil para profundizar sobre el tema.

Cuadro 7-2. Enfermedades genéticas por expansión de tripletes

		Número de repetidos			
Enfermedad	**Herencia**	**Repetido**	**Normal**	**Premutación**	**Enfermedad**
Ataxia de Friedreich	AR	GAA	6 a 34	36 a 100	100 a 1 700
Distrofia miotónica	AD	CTG	5 a 37	50 a 80	80 a 2 000
Enfermedad de Huntington	AD	CAG	10 a 25	26 a 35	36 a 120
Síndrome de X frágil (FRAXA)	Ligada al X	CGG	6 a 54	55 a 200	200 a 1 000

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CROMOSOPATÍAS

Las cromosomopatías incluyen todos los trastornos relacionados con los cambios de los cromosomas visibles al microscopio de luz. Los desbalances cromosómicos son frecuentes en cigotos, como se ha observado por estudios de CGH, donde se demuestra que muchos de ellos presentan anormalidades que pueden afectar a cualquiera de los 23 pares de cromosomas. La mayor parte de esos cigotos se aborta de manera espontánea. De los que terminan en aborto espontáneo del primer trimestre, el 50% cursa con alguna cromosomopatía, y en los abortos de segundo trimestre y mortinatos, la frecuencia es del 5%. La frecuencia en nacidos vivos es de 0.6%. También es diferente el tipo de las anormalidades cromosómicas que se encuentran en los abortos tempranos de las que se observan al nacimiento (cuadros 7-3 y 7-10). No todas esas anormalidades cromosómicas en el recién nacido se vinculan con procesos patológicos, pero en general se considera que las autosómicas tienden a ser más sintomáticas que las gonosómicas y, a su vez, las deleciones son más agresivas que las duplicaciones. Las aberraciones de los autosomas se manifiestan de forma habitual por retraso mental, malformaciones congénitas múltiples, dismorfias y retardo en el crecimiento, ya sea pre o posnatal. Cuando la aberración cromosómica está presente desde la fecundación, se considera una anomalía constitutiva; pero si ésta surge durante el desarrollo, después de la fecundación, se generaría un mosaicismo o mosaico somático del cual se hablará más adelante.

En los recién nacidos vivos, los rearreglos balanceados son la anormalidad cromosómica más frecuente (cuadro 7-3), mientras que las anomalías desbalanceadas estructurales o numéricas afectan al 0.7%. No todas las anomalías cromosómicas son evidentes al nacimiento, algunas se manifiestan durante la infancia, como retraso en el desarrollo o trastornos de la conducta. Se conocen cerca de 1 000 anormalidades cromosómicas constitucionales, la mayoría de ellas muy raras. Como se dijo, los portadores de una translocación balanceada suelen ser de manera fenotípica, normales, pero pueden tener hijos desbalanceados cromosómicamente. Algunos son abortados, pero otros nacen con síndromes de tipo clínico más o menos definidos. En teoría, la mayoría de los hijos de un portador de una translocación balanceada debería ser cromosómicamente desbalanceado, pero debido a ciertos factores, como la inviabilidad de algunos de esos embriones y la selección natural de los gametos, el número de hijos afectados es mucho menor que el esperado. El riesgo empírico de tener hijos afectados depende del tipo de la translocación y de cuál de los dos progenitores, el padre o la madre, es el portador balanceado (cuadro 7-4).

Cuadro 7-3. Frecuencias de algunas anormalidades cromosómicas en recién nacidos

Anormalidad	Incidencia (%)
Rearreglo balanceado	0.3
Trisomías autosómicas	0.2
Trisomías de cromosomas sexuales	0.3
Monosomía de cromosomas sexuales	0.01
Translocación desbalanceada	0.05
Otras	0.04
Total	0.9

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 7-4. Riesgo de tener hijos cromosómicamente desbalanceados, según sea la madre o el padre el portador balanceado del rearreglo estructural de los cromosomas

Rearreglo estructural	Portador	Riesgo (%) de tener un hijo desbalanceado
Robertsoniana 13/14	Madre o padre	1
Robertsoniana 14/21	Madre	10
Robertsoniana 14/21	Padre	2.5
Robertsoniana 21/21	Madre o padre	100
Translocación recíproca	Madre o padre	20
Inversión pericéntrica	Madre o padre	Incierto, cercano a 3
Inversión paracéntrica	Madre o padre	Incierto, cercano a 3

Las inversiones paracéntricas no se manifiestan de forma fenotípica en el portador, pero si hay un entrecruzamiento en el segmento invertido, el grado de desequilibrio que se genera es de tal magnitud que en la mayor parte de los casos es incompatible con la viabilidad del embrión.

Los portadores de inversiones pericéntricas también son normales de manera fenotípica, pero tienen un riesgo de tener hijos con desequilibrios cromosómicos, sobre todo cuando la inversión abarca una porción extensa del cromosoma. Las pequeñas inversiones pericéntricas del cromosoma inv(9)(p12q13), que son por mucho las más frecuentes en la población general (alrededor de 1% de los individuos), son la excepción, ya que nunca se ha descrito un hijo cromosómicamente anormal que haya resultado de un entrecruzamiento en el segmento invertido.

ALTERACIONES NUMÉRICAS

Las más frecuentes de las cromosomopatías numéricas en los recién nacidos se describen de manera breve a continuación.

Trisomía 21 (síndrome de down)

La frecuencia de este síndrome es muy semejante en todos los países y es de manera aproximada de 1 por cada 700 recién nacidos vivos. Sin embargo, la frecuencia es mucho mayor en la concepción y se ha calculado que 60% de los fetos trisómicos 21 se abortan de forma espontánea y que por lo menos 20% nace muerto.

La frecuencia de la trisomía 21 aumenta al avanzar la edad materna, en particular, a partir de los 30 años (véase cuadro 10-1, capítulo 10). Este efecto de la edad materna había sido observado desde hace mucho tiempo, de hecho, desde mucho antes de que se descubriera la etiología cromosómica del síndrome. De manera reciente se ha podido apreciar con más exactitud esa relación con la edad materna, porque se ha visto que a la decimosexta semana de gestación, que es cuando se efectúa la amniocentesis para fines de diagnóstico pre-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

natal, la frecuencia de la trisomía 21 es de 1 en 220 en las mujeres de 36 años, aumenta a 1 en 100 a los 39 años, y a 1 en 28 a los 45 o más años de edad materna.

En la mayor parte de los casos, la simple inspección de la facie permite establecer el diagnóstico. En el recién nacido, los signos útiles para hacer el diagnóstico son: 1) ausencia del reflejo de Moro; 2) hipotonía muscular generalizada; 3) perfil facial aplanado; 4) fisuras palpebrales oblicuas (de abajo hacia arriba y de adentro hacia afuera); 5) pabellones auriculares hipoplásicos; 6) piel de la nuca redundante; 7) pliegue único en la palma de las manos; 8) hiperflexibilidad de las articulaciones; 9) pelvis displásica, y 10) clinodactilia del dedo meñique por hipoplasia de la falange media. La presencia de cuatro o más de esos signos, además de retraso mental, son suficientes para establecer el diagnóstico clínico. El retraso mental casi siempre es profundo y el cociente intelectual por lo general es inferior a 50. En 40% de los casos hay alguna cardiopatía congénita y el 10% presenta anomalías intestinales, como la atresia del duodeno. En casi 1% de los casos, el síndrome de Down se presenta con cuadros leucémicos. Otras anomalías son malformaciones del tracto urinario (10%), cataratas congénitas (2%), epilepsia (10%), hipotiroidismo (3%) y labio y/o paladar hendido (0.5%). En la edad escolar, el retraso mental es manifiesto y sólo desarrollan un lenguaje muy simple; hasta el 50% de los niños con síndrome de Down presenta hipoacusia. La pubertad ocurre de manera tardía, pero ello es normal; los varónes son infértiles debido a la detención de la maduración de los espermatozoides. Las mujeres son fértiles y se han descrito más de 20 que han tenido hijos. En éstas, por la segregación esperada en teoría de los tres cromosomas 21 en la meiosis, se debería observar una proporción de 1 a 1 en cuanto a hijos trisómicos 21 e hijos normales, pero hay una mayor cantidad de estos últimos, quizá debido a la mayor mortalidad fetal de los trisómicos. La talla del adulto con síndrome de Down es más o menos de 150 cm. La prevalencia de enfermedad de Alzheimer va del 10% entre los 40 y 49 años hasta casi el 100% a los 70.

Del tipo citogenético, 95% de los casos tiene trisomía 21 regular, de la cual, alrededor de 70% se origina en la primera división meiótica. En 90% de los casos, el cromosoma 21 extra es materno. Por lo menos el 1% de los pacientes es mosaico con dos líneas celulares: una trisómica 21 y la otra normal, que puede originarse de dos maneras: por una no disyunción mitótica o rezago anafásico en un cigoto trisómico 21 (80%) (rescate trisómico), o en un cigoto normal (20%) (por no disyunción mitótica). La proporción de células trisómicas y normales depende del estadio de desarrollo del embrión en que se produce la no disyunción. Se ha dicho que los pacientes con mosaico pueden estar menos afectados de manera clínica. En un 4 o 5% de los casos con síndrome de Down, el 21 extra procede de una translocación robertsoniana; la más frecuente es la 14;21, de la cual puede ser portador el padre o la madre. Ahora se sabe que es la trisomía de la parte distal del brazo largo del cromosoma 21, en específico la banda 21q22, la responsable del síndrome.

El riesgo de recurrencia depende del tipo de la anormalidad cromosómica responsable del síndrome. Cuando los padres son jóvenes, en particular la madre (menor de 35 años de edad) y han tenido un hijo con trisomía 21 regular o con un mosaico, el riesgo de tener otro hijo afectado al nacimiento es cercano a 0.5% y de 1% para todas las anormalidades cromosómicas. Cuando la madre tiene más de 35 años de edad, el riesgo de recurrencia es semejante al relacionado con la edad materna, como ya se mencionó. El riesgo de recurrencia en el caso de que uno de los progenitores sea portador de una translocación robertsoniana depende del tipo de la translocación y de si el portador es el padre o la madre. Así, por ejemplo, cuando se trata de una translocación 14;21 y la portadora es la madre, el riesgo es de 10%; mientras que si es el padre, el riesgo es del 2.5% (cuadro 7-4).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Trisomía 18 (síndrome de Edwards)

Se encuentra en uno de cada 3 000 recién nacidos vivos y en esta trisomía también se observa el efecto de la edad materna. Como en todas las trisomías autosómicas, la frecuencia en la concepción es mucho mayor y se calcula que 85% de los embriones trisómicos 18 se aborta. Existe una preponderancia de mujeres a varones de 3:1.

Clínicamente el síndrome también es típico y se caracteriza por complicaciones del embarazo por hidramnios; bajo peso al nacimiento (100%); dolicocefalia con occipucio prominente (88%); pabellones auriculares malformados y de implantación baja (99%); piel redundante en la nuca (50%); micrognatia y retrognatia (97%); manos empuñadas con fuerza, con sobre posición de los dedos índice y meñique (94%); esternón corto (87%); luxación congénita bilateral de la cadera (80%); pies en forma de mecedora, con talón prominente y pie equino varus (63%); dorsiflexión del primer ortejo (79%); hipertonía generalizada después del periodo neonatal (75%). Son frecuentes también criptorquidia bilateral, cardiopatías congénitas (90%), malformaciones renales (57%), atresia esofágica, fístula traqueo-esofágica, hernia diafragmática, ausencia de cuerpo calloso. Es interesante mencionar que en 100% de los casos de trisomía 18, se presenta en seis o más dedos de las manos una configuración dermatoglífica en forma de arco. El 50% de estos niños muere en la primera semana de vida y sólo 10% sobrevive el primer año; los que viven más tiempo crecen de forma muy lenta y manifiestan profundo retraso psicomotor.

El 95% de los casos se debe a una no disyunción materna, donde los errores en meiosis II predominan. Son en verdad excepcionales los casos debidos a alguna translocación parental y en ocasiones se observan mosaicos. La recurrencia para las parejas que han tenido un hijo con trisomía 18 regular es poco común, no existen datos precisos; por otro lado, la letalidad prenatal es alta, por lo que se siguen utilizando los riesgos por edad materna para nacidos vivos con trisomía 18.

Trisomía 13 (síndrome de Patau)

Está presente en 1 de cada 5 000 a 10 000 recién nacidos vivos y también, como en la mayor parte de las trisomías autosómicas regulares, se relaciona con la edad materna avanzada. En el 90% de los casos se observa una trisomía 13 regular, donde el cromosoma extra es de origen materno y se origina por igual en meiosis I y meiosis II. En el restante 10% de los casos, resulta de una translocación robertsoniana, que puede ser hereditaria o *de novo*.

Al nacimiento se aprecian múltiples dismorfias y malformaciones congénitas que constituyen un síndrome bien definido y de fácil diagnóstico clínico. Las anormalidades que se observan con una frecuencia superior a 60% de los casos, se describen en el cuadro 7-5.

Cincuenta por ciento de los niños afectados muere durante el primer mes de vida y sólo 10% sobrevive después del primer año.

En los casos de trisomía 13 regular, al igual que en los de trisomía 18, el riesgo de recurrencia es semejante a lo referido en las tablas de riesgo por edad materna.

Triploidías

De manera aproximada, de 2 a 3% de todos los embarazos es triploide, pero es excepcional que nazcan vivos. Los recién nacidos vivos triploides tienen peso muy bajo al nacimiento

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 7-5. Anormalidades más frecuentes en trisomía 13 (60%) o más	
Anormalidad	**Porcentaje**
Anomalía del sistema nervioso central, holoprosencefalia, grados variables de malformaciones cerebrales, retraso mental	100
Labio con o sin paladar hendido	70
Polidactilia postaxial	77
Cardiopatía congénita	80
Anomalías oculares	70
Hemangioma capilar, defecto de piel en cuero cabelludo	67
Criptorquidia, escroto anormal. Útero bicorne	64
Flexión de los dedos y de las manos	62
Riñones poliquísticos	31

y el tronco muy pequeño en relación con el tamaño de la cabeza, se observa sindactilia y múltiples malformaciones congénitas. La placenta es muy grande y presenta cambios hidatiformes (mola parcial).

La triploidía puede resultar de diginia (un set haploide extra de origen materno) o bien de diandria (un set haploide extra del padre).

En el grupo de abortos espontáneos tempranos, se ha reportado que la diginia predomina en casos menores de 8.5 semanas de gestación o en aquéllos en los que hay un embrión presente (embrión por definición es menor de 10 semanas de gestación). La diandria es más común en casos de edad gestacional mayor de 8.5 semanas, así como en casos mayores de 10 semanas, en donde no se identifica un embrión o feto.

Sesenta por ciento de las triploidías tiene cariotipo 69,XXY y el resto es, en su mayor parte, 69,XXX. No se conoce cuál es el riesgo de recurrencia (figura 7-16).

En ocasiones, un óvulo sin núcleo o con material genético inactivo es fecundado por dos espermatozoides, lo que da lugar a la formación de tejido placentario con degeneración quística, llamado mola hidatidiforme completa (figura 7-17). Algunas de las molas completas con sólo genoma paterno se transforman en un tumor maligno invasor llamado coriocarcinoma, que requiere un manejo y vigilancia estrechos. Algunas mujeres presentan mola hidatidiforme completa en forma repetida o mola completa recurrente, y el mecanismo de formación de estas molas depende en muchos de los casos de un defecto de regulación epigenética.

Cariotipo 47,XYY

Se encuentra en 1 de cada 1 000 varones nacidos vivos y no se ha visto que haya relación con la edad paterna. De manera fenotípica son varones normales, aunque el cociente intelectual suele estar de 10 a 15 puntos por debajo del de los hermanos, y algunos tienen ciertos problemas de comportamiento, como impulsividad y bajo autocontrol; por lo general presentan retraso en el desarrollo del lenguaje; a veces debilidad muscular y baja coordinación motora; tienden a ser más altos que sus hermanos, pero las propor-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

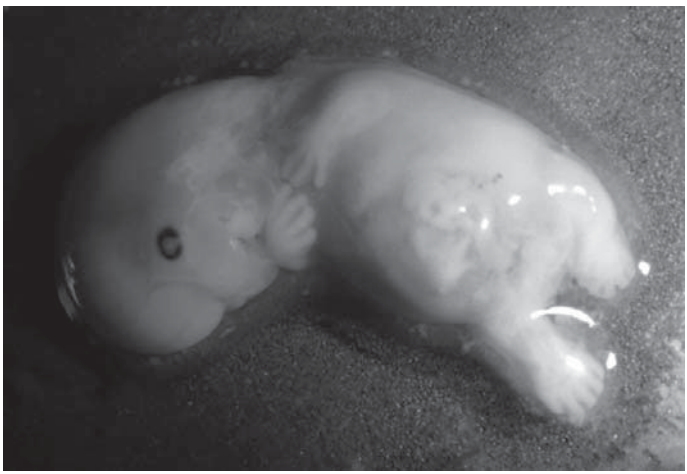


Figura 7-16. Embrión de ocho semanas con triploidía 69,XXX; se observan las extremidades muy cortas y un defecto facial (cortesía de la Doctora Patricia Grether del laboratorio Diagen).

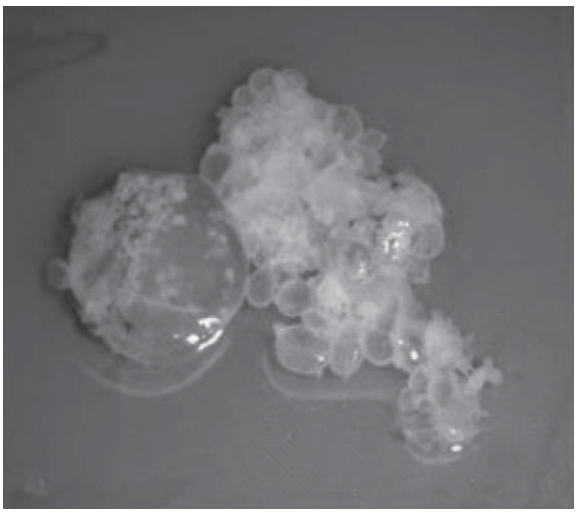


Figura 7-17. Mola hidatidiforme completa. Se observan las vellosidades dilatadas con líquido en su interior y no se aprecia embrión (cortesía de la Doctora Patricia Grether del laboratorio Diagen).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ciones corporales son normales. El complemento cromosómico 47,XYY se origina por la fertilización de un óvulo por un espermatozoide YY y la no disyunción se produce en la segunda división meiótica, obviamente paterna. Los varones 47,XYY son fértiles y en teoría se esperaría que, en promedio, tuvieran dos hijos XY, una hija XX y un hijo XYY. Sin embargo, se ha observado que la mayoría de sus hijos son normales en el sentido cromosómico, ya sea 46,XY o 46,XX, por lo que se considera que el riesgo de recurrencia empírico no está aumentado.

Cariotipo 47,XXY (síndrome de Klinefelter)

La frecuencia es de 1 en 1 000 nacidos vivos del sexo masculino y se ha observado un riesgo mayor al aumentar la edad materna. Entre los varones infértiles, la frecuencia es de 100 en 1 000, y en las instituciones para retrasados mentales es de 10 en 1 000.

El diagnóstico rara vez se hace —ni siquiera se sospecha— en la infancia, por ausencia de signos clínicos. En el adulto, el diagnóstico se realiza de manera habitual en los centros para la investigación de la infertilidad en las parejas, ya que el síndrome de Klinefelter es la causa más común de hipogonadismo, con infertilidad en el varón.

Desde el punto de vista clínico, el síndrome 47,XXY se caracteriza por testículos pequeños (menos de 2 cm de longitud), azoospermia u oligospermia, y niveles disminuidos de la testosterona, por lo que el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios es deficiente. En 40% de los casos hay ginecomastia unilateral o bilateral. Desde la infancia las extremidades son alargadas y en la adolescencia el *habitus* es longilíneo y eunucoide, con una relación corporal del segmento superior al inferior muy por abajo de lo considerado normal para el adulto. La frecuencia del cáncer de mama es semejante al de las mujeres normales. El tratamiento con testosterona favorece el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En general, el cociente intelectual se encuentra de 10 a 15 puntos por debajo del de los hermanos normales y en 20% de los casos hay retraso mental moderado, casi nunca profundo.

En 60% de los casos, el cromosoma X extra es de origen materno y resulta de la no disyunción en la primera o en la segunda división meiótica, pero cuando el cromosoma X extra es paterno, la no disyunción sólo puede producirse, para que se obtenga una espermátide XY, en la primera división meiótica. Más o menos 15% de los pacientes con síndrome de Klinefelter tiene mosaicismo 46,XY/47,XXY y algunos son fértiles. Otros mosaicos con tres o más líneas celulares se observan en ocasiones.

Algunos casos presentan una polisomía mayor del cromosoma X, como 48,XXXY o 49,XXXXY en estos pacientes; el retraso mental y los trastornos de la conducta son más graves que en los casos 47,XXY.

Después de que una pareja ha tenido un hijo afectado, el riesgo de recurrencia no es mayor que el de la población general, pero siempre hay que tener en cuenta la edad materna.

Cariotipo 47,XXX

La frecuencia es de 1 por cada 1 000 niñas nacidas vivas. También se aprecia el efecto de la edad materna avanzada. Desde el punto de vista clínico son mujeres normales, pero puede haber retraso mental moderado en 25% de ellas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

La no disyunción en cualquiera de las dos divisiones meióticas maternas o en la segunda división meiótica paterna son las causas del síndrome. El riesgo de recurrencia no aumenta en aquellas parejas que han tenido una hija afectada.

Alrededor de 75% de las afectadas es fértil y en teoría debería esperarse que 50% de los hijos tuviera un cariotipo anormal, ya fuera 47,XXX o 47,XXY; sin embargo, en la práctica se ha visto que la mayoría de los hijos que nace de madres 47,XXX es cromosómicamente normal.

Varón con cariotipo 46,XX

En 1 de cada 20 000 varones se encuentra un cariotipo femenino 46,XX, normal en apariencia; pero el análisis cuidadoso de los cromosomas revela que en 80% de los casos hay transferencia de material genético de los brazos cortos del cromosoma Y (Yp11.2) a los brazos cortos del cromosoma X (Xp), y que en la mayor parte del restante 20% de los casos se identifica, por análisis del DNA o por hibridación *in situ*, secuencia específica del cromosoma Y en Xp.

Los varones 46,XX son infértiles y presentan manifestaciones endocrinas semejantes a las del síndrome de Klinefelter, incluso los testículos pequeños. Pero la inteligencia suele ser normal y no hay desproporción esquelética entre el segmento superior y el inferior.

El síndrome se debe a la recombinación accidental entre el brazo corto del cromosoma Y y el brazo corto del cromosoma X durante la meiosis paterna. Ese intercambio ocasiona la transferencia de las secuencias de DNA del cromosoma Y, incluyendo, desde luego, las que corresponden al factor determinante testicular (SRY) al cromosoma X.

Aunque en algunas familias se han descrito primos hermanos afectados, en general se considera que el riesgo de recurrencia no es mayor que el de la población general.

Monosomía 45,X (síndrome de Turner)

La frecuencia es de 1 en 2 500 nacidas vivas, pero 97% de los embriones o fetos con cariotipo 45,X se aborta de forma espontánea en el primer o segundo trimestre del embarazo. Si bien el pronóstico prenatal es malo, las nacidas vivas con este síndrome tienen un buen pronóstico. En la experiencia del autor, en un hospital de atención médica de tercer nivel para niños menores de 16 años de edad se diagnosticaron seis nuevos casos cada 12 meses por un lapso de 14 años.

El diagnóstico clínico se sospecha desde el nacimiento, cuando se encuentra piel redundante en la nuca (*Pterygium colli*) y linfedema del dorso de las manos, del dorso de los pies, o ambos. A mayor edad, además de los signos que se describirán más adelante, la adolescente es de muy baja estatura y hay amenorrea primaria. La talla baja se manifiesta desde la infancia, pero a medida que pasan los años se acentúa cada vez más y se exagera al no presentarse el brote puberal de crecimiento, de tal manera que la estatura en la mujer adulta mexicana con el síndrome 45,X es de 137.6 ± 5.8 cm.

Las características clínicas más frecuentes se resumen en el cuadro 7-6. La mayoría de las pacientes 45,X no tiene gónadas y en su lugar sólo se encuentran estrías o cintas de tejido fibroso, similar histológicamente al estroma ovárico, con ausencia casi total de oocitos. En la pubertad no hay desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, como el crecimiento mamario y del vello púbico y axilar, y si lo hay es muy pobre y tardío. Como consecuencia de la insuficiencia gonadal, las gonadotropinas se encuentran elevadas y los estrógenos disminuidos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 7-6. Hallazgos clínicos más frecuentes en el síndrome de Turner con cariotipo 45,X	
Signo	**Porcentaje**
Talla baja	100
Disgenesia ovárica	90
Linfedema	80
Tórax ancho con hipertelorismo de tetillas	80
Cubitus valgus	95
Implantación baja del cabello en la nuca, cuello ancho	80
Malformación renal	60
Cardiopatía congénita	53
Nevos pigmentados	44
Epicanto interno	40
Falanges, metacarpianos y metatarsianos cortos	33

Las pacientes con síndrome de Turner tienen inteligencia normal, aunque algunas presentan discretos defectos de percepción visoespacial y de capacidad motora fina. El tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales produce desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, incluso ciclos menstruales, obviamente anovulatorios, pero no modifica la estatura final. El esquema de tratamiento que mejores resultados ha dado es la combinación de estrógenos, anabólicos proteicos y hormona del crecimiento. La sobrevida en estas pacientes es normal.

La monosomía X se origina por no disyunción en cualquiera de los dos progenitores; pero en la mayor parte de los casos, el cromosoma X presente es el materno, lo que significa que la no-disyunción ocurre con preferencia en la espermatogénesis (75% de los casos).

El cariotipo más común es el 45,X (50%) y en el 80% de éstos, el error ocurrió en la división meiótica paterna. La mayoría del restante 50% tiene un mosaico 45,X/46,XX o 46 cromosomas con un X normal y un X anormal en estructura (cuadro 7-7). Un pequeño número de mujeres con síndrome de Turner tiene un mosaico 45,X/46,XY, lo que les da un riesgo incrementado de desarrollar gonadoblastoma, por lo que está indicada la extirpación de las gónadas.

Cuadro 7-7. Frecuencia de los diferentes cariotipos en el síndrome de Turner	
Cariotipo	**Porcentaje**
45,X	50
45,X/46,XX	15
Isocromosoma de brazos largos del X	15
45,X/46,XY	6
46,X,r(X)	5
46,X, del(Xp)	5
Otros	4

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Es interesante mencionar que en los casos de síndrome de Turner por alguna anormalidad estructural del cromosoma X, tiene siempre como denominador común la pérdida total o parcial de los genes que se encuentran en los brazos cortos. Aunque la mayoría de las pacientes son amenorreicas e infértiles, en algunas, sobre todo en los mosaicos con una línea celular normal y otra monosómica, o en las que tienen una anormalidad estructural del cromosoma X, puede haber oligomenorrea o amenorrea secundaria, y con cierta frecuencia se han descrito mujeres fértiles. En los casos raros en que la mujer 45,X es fértil, en teoría cabría esperar que tuvieran cuatro tipos de hijos: 46,XX, 46,XY, 45,X y 45,Y, aunque este último no es viable.

El riesgo de recurrencia después de que una pareja ha tenido una hija con monosomía X no está aumentado.

ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA

Deleciones y duplicaciones

Se han descrito muchos niños con deleciones, duplicaciones o con la combinación de ambas anormalidades cromosómicas. En conjunto, la frecuencia observada al nacimiento es de 1 en 2 000.

Pueden originarse en la meiosis de un progenitor portador de un rearreglo estructural balanceado (entre 10 y 15% de los casos) o como resultado de mutaciones cromosómicas de novo. Cualquiera de estas anormalidades en un autosoma que sea visible al microscopio de luz se manifiesta siempre en un fenotipo anormal con múltiples malformaciones, dismorfias congénitas y retraso mental. Las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas, aunque tienden a ser similares en los hermanos con la misma aberración cromosómica. Los padres de un niño en el que se encuentre alguna deleción o duplicación deben ser examinados de forma citogenética, para determinar si alguno de los dos es portador de un rearreglo estructural balanceado. Si los cromosomas parentales son normales, el riesgo de tener otro hijo afectado no es mayor que el de la población general. Si uno de los dos progenitores es portador balanceado, el riesgo de recurrencia es variable (cuadro 7-4).

A pesar de la variabilidad mencionada antes, en cuanto a las manifestaciones fenotípicas de las deleciones cromosómicas, es oportuno referir que dos síndromes por deleción de los brazos cortos de los cromosomas del grupo B, fenotípicamente bien definidos, fueron descritos antes de que los dos pares que lo constituyen, los autosomas 4 y 5, pudieran ser distinguidos uno del otro.

Monosomía 4p, síndrome de Wolf-Hirshhorn

En 1965 se describió de forma clínica y citogenética un niño con una deleción parcial del brazo corto de un cromosoma del grupo B, cuyo fenotipo no correspondía al del síndrome del Cri du Chat, que un par de años antes había delineado Lejeune, en el que también había una deleción de los brazos cortos de un cromosoma del grupo B, el cual, de manera arbitraria, se decidió que era el cromosoma número 5. La autorradiografía confirmó que la deleción en el síndrome descrito en 1965 correspondía al cromosoma 4. Después de esa

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

primera observación, se caracterizó el síndrome de la monosomía parcial del cromosoma 4 (síndrome 4p-) y se apreció que es relativamente frecuente. En 1977 se habían descrito 40 casos y ahora se sabe que la deleción abarca el segmento distal de los brazos cortos, de hecho la banda 4p16. En 80% de los casos la deleción es de novo y en el 20% restante, mosaicos o se identifica una translocación parental. La incidencia al nacimiento es de más o menos 1 en 90 000.

Las características clínicas más sobresalientes son el retardo en el crecimiento, que es evidente al nacer y se acentúa de manera posterior; microcefalia; hipotonía; estrabismo e hipertelorismo; epicanto; glabela prominente; labio y paladar hendidos; comisuras labiales dirigidas hacia abajo, simulando la boca de un pez; labio superior y *filtrum* cortos, y micrognatia. Algunos autores han señalado que, en conjunto, la facie recuerda un yelmo. En las extremidades suele encontrarse pie equino varus y pliegue único en las palmas de las manos. Otras anormalidades menos frecuentes son hipospadias, criptorquidia y cardiopatías congénitas. Cuando los pacientes sobreviven varios años presentan retraso mental profundo y convulsiones severas.

Monosomía 5p

La delineación hecha en 1963 y 1964 de la monosomía 5p, conocida también como síndrome del Cri du Chat, y que quizá pudiera traducirse al castellano como "síndrome del maullido", se basó en la descripción de tres casos. Es más frecuente que la monosomía 4p y en 1977 se habían descrito más de 120 casos en la literatura médica. No se conoce con exactitud la frecuencia del síndrome, pero se calcula que es del orden de 1 por cada 50 000 nacimientos.

La característica clínica más sobresaliente es la que le dio el nombre al síndrome o sea el llanto muy especial de los pacientes, que recuerda el maullido de un gato. En ambos casos, gatos y pacientes, los audiogramas muestran trazos idénticos. La laringoscopia ha revelado en algunos enfermos hipoplasia "indiferenciada" de la laringe, sin anormalidades anatómicas importantes.

Las anormalidades más frecuentes en el síndrome 5p- se encuentran en el cuadro 7-8.

No hay una gran mortalidad en la infancia ni en la juventud y muchos de los pacientes llegan a la edad adulta. Cuando es así, el peso y la estatura están por debajo de lo normal y el llanto típico tiende a hacerse menos pronunciado, lo que dificulta el diagnóstico. De manera reciente se ha observado que los pacientes que viven en sus hogares alcanzan un desarrollo mental superior al que se aprecia en los pacientes internados en instituciones especiales, y que el comportamiento social y psicomotor corresponde al de un niño de cinco a seis años de edad.

En la mayoría de los casos, la deleción es de novo. La dimensión del segmento perdido varía de un paciente a otro y no tiene correlación estricta con la variación fenotípica, aunque parece ser que la mayor parte de los signos son atribuibles a la deleción de un pequeñísimo segmento en la banda 5p14-p15. Muy rara vez se observa mosaicismo, traslocaciones de novo desbalanceadas o cromosomas en anillo. En menos de la quinta parte de los casos hay alguna anormalidad estructural de los cromosomas parentales y en casi todos es de origen materno. Son excepcionales las inversiones pericéntricas, los mosaicismos parentales y aún mucho más raros otros rearreglos más complejos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 7-8. Frecuencia de las anormalidades observadas en el síndrome por monosomía 5p

Anormalidad	Frecuencia
Crecimiento lento	100
Llanto como maullido de gato	100
Retardo mental	100
Microcefalia	100
Hipertelorismo	94
Epicanto	85
Fisuras palpebrales hacia abajo	81
Pliegue palmar único	81
Hipotonía	78
Bajo peso al nacer	72
Cara redonda	61
Estrabismo	61
Pabellones auriculares mal formados	58
Cardiopatía congénita	30

Síndromes por microdeleción o síndromes de genes contiguos

En 1986 se propuso el nombre de síndromes de genes contiguos a un grupo de trastornos clínicos caracterizados de manera citogenética por microdeleciones o microduplicaciones de segmentos cromosómicos.

En los síndromes descritos antes como las monosomías 4p y 5p, las características clínicas y las anormalidades cromosómicas se describieron de forma simultánea, porque las técnicas citogenéticas habituales en aquel tiempo, entre 1963 y 1965, eran útiles para identificar las macrodeleciones, en ambos casos; esto es, la pérdida casi total de los brazos cortos. En rigor, también pueden considerarse como síndromes de genes contiguos, ya que con las técnicas citogenéticas moleculares actuales, se han podido precisar la extensión y localización de la región crítica del cromosoma involucrado.

Originalmente se propusieron dos tipos de síndromes de genes contiguos: los que tenían y los que no tenían anormalidades cromosómicas visibles. Ambas situaciones se han observado para un mismo trastorno, lo que sugiere que tal vez hay un espectro fenotípico para cada uno de los trastornos, que está relacionado con el tamaño y la localización de la deleción.

Al inicio se describieron ocho síndromes de genes contiguos: siete autosómicos y uno ligado al cromosoma X; en la actualidad existen múltiples síndromes por microdeleción o microduplicación descritos. La mayor parte de ellos es por microdeleciones, lo cual puede deberse a que éstas producen efectos fenotípicos más obvios que los relacionados con microduplicaciones.

Los síndromes por microdeleciones y por microduplicaciones tienen algunas características en común. Cada vez se identifican y caracterizan más síndromes de genes contiguos debido a tres circunstancias: 1) la mayoría de los pacientes tiene un grado variable

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de retraso mental, por lo que se puede sospechar clínicamente un síndrome de genes contiguos cuando se encuentran vinculados en un individuo: retraso mental, y uno o varios rasgos fenotípicos peculiares, por lo general no se relacionan con retraso mental, pero que pueden observarse en varios miembros de la familia. En este caso es recomendable estudiar de manera citogenética al paciente, para establecer si hay alguna microdeleción o microduplicación; 2) el acceso a la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y la gran multiplicidad de sondas para regiones específicas facilitan la detección de deleciones cromosómicas, que antes pasaban inadvertidas; 3) la posibilidad de "mapear" regiones críticas de los cromosomas con las técnicas moleculares actuales, como los microarreglos, la hibridación genómica comparativa (CGH) o el análisis de fragmentos, conocida como MLPA (por sus siglas en inglés, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), que se basa en una PCR múltiple. Los síndromes por microdeleción más conocidos son el síndrome de Shprintzen o Velo cardio facial por deleción de la región 22q11.2, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Williams. En el cuadro 7-9 se muestran algunos de los síndromes descritos hasta la fecha.

Síndrome del X frágil, síndrome de Martin-Bell

Los signos importantes para el diagnóstico son los siguientes: retraso mental; testículos grandes, y un cromosoma X con un sitio frágil en la banda q27.3, que se pone de manifiesto sobre todo cuando las células crecen en medios de cultivo especiales y se puede observar del 4 al 60% de las células. El volumen testicular puede estar aumentado desde antes de la pubertad. El retraso mental es muy variable. Un investigador mexicano, el doctor José María Cantú, contribuyó con la delineación del síndrome de X frágil en 1976, cuando publicó la presencia de macroorquidia congénita bilateral, retraso mental y función testicular normal. Otras características clínicas son los pabellones auriculares grandes, la cara alargada, prognatismo, frente prominente y epilepsia.

Cuadro 7-9. Características de algunos síndromes por microdeleción

Síndrome	Características clínicas
1p36	Talla baja, hendidura facial, hipoacusia, cardiopatía, retraso mental
17p13.3	Lisencefalia clásica, microcefalia, retraso mental, convulsiones
22q11 Di George	Cardiopatía, paladar hendido, retraso psicomotor variable
Angelman 15q11-q13	Convulsiones, ataxia, retraso mental
Prader-Willi 15q11-q13	Hipotonía; después del año, hiperfagia y obesidad; retraso mental
WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental
Williams	Estenosis aórtica supravalvular, trastornos de aprendizaje, personalidad sociable
MECP2 dupXq28, síndrome de Rett	Sólo mujeres afectadas, encefalopatía progresiva grave, movimiento anormal de manos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las mujeres portadoras, en especial las que tienen cierto retraso mental, pueden también mostrar en un pequeño porcentaje de las células el sitio frágil en el cromosoma X, pero más de la mitad de las heterocigotas obligadas son normales desde el punto de vista citogenético.

El síndrome de X frágil afecta a 1 de cada 4 000 varones. Es la segunda causa más común de retraso mental moderado o profundo en los varones, y sólo es precedido por la trisomía 21. Un 30% de las mujeres portadoras de la mutación está afectado y de forma curiosa, 20% de los varones con un cromosoma X frágil es normal desde el punto de vista fenotípico, pero puede transmitir la enfermedad y tener nietos afectados. La genética de esta enfermedad no es simple; pero, la identificación de la mutación responsable de este síndrome y su caracterización como un fragmento de DNA repetitivo e inestable han proporcionado algunos elementos racionales para la interpretación del fenómeno.

En 1991, varios grupos de investigadores identificaron el sitio frágil del cromosoma X en Xq27.3, y encontraron mutaciones en esa región cromosómica en las familias con el síndrome del X frágil. En la región adyacente al gen FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*) se localiza una pequeña región que contiene repetidos CGG, aumentada de tamaño en los individuos con síndrome de X frágil y localizada en el extremo 5'del gen FMR1, que no se traduce. El gen produce una proteína (FMRP) que se expresa en cerebro, testículo, linfocitos y placenta. La proteína FMRP se une de forma selectiva a algunos RNA mensajeros en la sinapsis y se sabe que juega un papel en la neurogénesis embrionaria y del adulto.

El gen normal contiene de 6 a 54 tripletes; cuando el número se encuentra entre 55 y 200 repetidos, se dice que ese individuo es portador no afectado de una premutación. Cuando el número de repetidos se encuentra entre 200 y 2 000 se habla de una mutación completa. El incremento en los repetidos CGG produce una hipermetilación del promotor, lo que suprime la transcripción del gen.

Los varones con la mutación completa estarán afectados por el síndrome, mientras que solamente el 50% de las mujeres portadoras de la mutación completa mostrará retraso mental moderado. Los varones con la premutación son conocidos como varones normales transmisores de la mutación (VNTM) y transfieren la premutación de manera estable a todas las hijas, quienes, al igual que sus padres, no estarán afectadas. Cuando la mujer portadora de la premutación la transmite a sus hijos, tiene riesgo de tener un incremento en el número de repetidos y generar mutaciones completas, que se pueden heredar a la mitad de sus hijos, ya sean varones o mujeres. El diagnóstico prenatal puede realizarse a través de biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis, en donde es posible identificar el número de repetidos del feto; sin embargo, el asesoramiento genético sigue representando un reto.

Si una madre está afectada, quiere decir que ella ya tiene un alelo con la mutación completa (más o menos la mitad de estas mujeres están aquejadas). Si esta mujer tiene un hermano con este defecto, puede ser que ella tenga o una premutación o una mutación completa, que no se manifiesta de manera fenotípica. Sin embargo, en los pedigríes bien documentados, en los que hay VNTM, el riesgo de retraso mental observado ha sido de forma considerable menor a lo esperado.

Todos esos hallazgos, que explican algunos de los enigmas particulares del síndrome del cromosoma X frágil, tienen importancia pues permiten especular en el sentido de que es posible encontrar algunas situaciones similares en otros procesos patológicos, con características de transmisión hereditaria que se salen de lo común y de lo esperado en la herencia mendeliana.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 7-10. Incidencia de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos	
Abortos espontáneos del primer trimestre	**Incidencia**
Trisomía 16	8%
Trisomía 21	3%
Trisomía 15	2.5%
Trisomía 22	2.5%
Otras trisomías autosómicas	4%
Monosomía (X es la más común)	10%
Triploidía	8%
Tetraploidía	2%
Otras	5%
Total	**50%**

Por otro lado, las mujeres portadoras de la premutación tienen un riesgo mayor de desarrollar falla ovárica prematura, definida como menopausia, antes de los 40 años, lo cual sugiere que la FMRP podría estar involucrada en la ovogénesis; además, los portadores de la premutación, varones o mujeres, pueden desarrollar el síndrome de ataxia tremor de X frágil.

Aborto de causa cromosómica

En la especie humana de 15 a 20% de los embarazos termina en un aborto espontáneo reconocible, si el aborto es definido como la interrupción del embarazo antes de la vigésima semana de gestación, esto es, cuando el embrión o feto pesa 500 g o menos.

Sin embargo, tanto en la especie humana como en otros mamíferos, son muchos más los cigotos que se eliminan en estadios más tempranos de la gestación, pero esas pérdidas pasan inadvertidas porque ocurren antes de la implantación.

La frecuencia de las diferentes trisomías autosómicas en los abortos espontáneos se aprecia en el cuadro 7-10.

Es digno de mencionar que se ha encontrado que hay relación entre la edad materna avanzada y las trisomías autosómicas diagnosticadas de forma citogenética en los abortos espontáneos, como ocurre con las trisomías que se observan en los recién nacidos.

Otras investigaciones encaminadas a establecer la etiología de los abortos se han hecho en parejas con antecedentes de abortos espontáneos de repetición. Estos estudios han demostrado que en alrededor de 5% de esas parejas, uno de los progenitores tiene alguna anormalidad cromosómica, sobre todo traslocaciones balanceadas, lo cual indica que las aberraciones cromosómicas desempeñan una función importante en la etiología del aborto habitual. Tres o más abortos espontáneos en una pareja justifican que se haga el análisis citogenético en ambos cónyuges, en particular cuando además de los abortos ha habido otras pérdidas reproductivas, como mortinatos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 8

Diferenciación sexual

Para entender la etiofisiopatología que origina los desórdenes del desarrollo sexual, es necesario conocer los mecanismos biológicos del proceso normal de la diferenciación sexual en los mamíferos en general y del ser humano en particular.

CRITERIOS DE SEXO

SEXO ORGÁNICO

El sexo orgánico es dado por: a) los cromosomas sexuales o gonosomas (XX en la mujer y XY en el hombre); b) por el tipo de gónadas (testículos en el hombre y ovarios en la mujer); c) los genitales externos representados por pene, testículos y escroto en el hombre, y por labios mayores y menores, vulva y vagina en la mujer, y d) las características sexuales secundarias que aparecen en la pubertad como consecuencia de la actividad hormonal del testículo en el varón y del ovario en la mujer.

SEXO PSICOSOCIAL

Se define por:

a) El tipo de crianza y educación que los padres dan a su vástago desde el nacimiento, según se trate de niño o niña.
b) El sexo genérico, el cual confiere la sociedad según el rol, varonil o femenil, que adopta el individuo.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

En los mamíferos, el proceso biológico de diferenciación sexual se lleva a cabo mediante pasos que se inician temprano en la vida embrionaria, que dependen al inicio de la constitución cromosómica del individuo. Los límites temporales de cada paso no son precisos y hay sobre posición entre uno y otro, pero para fines didácticos pueden dividirse en tres: a) diferenciación gonadal; b) diferenciación de los genitales internos y externos; c) desarrollo de las características sexuales secundarias.

CONSTITUCIÓN CROMOSÓMICA

En el momento mismo de la fertilización del óvulo por el espermatozoide queda establecido el sexo cromosómico del cigoto y, por tanto, del individuo. El espermatozoide puede tener un cromosoma X o Y; en cambio, el óvulo siempre aporta un cromosoma X. Cuando el espermatozoide tiene un gonosoma X, el cigoto tendrá un complemento XX y el sexo será femenino; en cambio, si el espermatozoide fertilizante tiene un cromosoma Y, el complemento gonosómico será XY y el sexo será masculino.

Cromosoma Y

En los estadios iniciales del desarrollo embrionario, las gónadas son indiferenciadas y es entre la sexta y séptima semanas, cuando el embrión mide cerca de 17 mm, que las gónadas se identifican de forma histológica como masculinas o femeninas. Para que la gónada primitiva se diferencie hacia testículo es necesaria la presencia de, por lo menos, un cromosoma Y, sin importar cuántos cromosomas X haya.

Desde hace mas de 60 años se sabe que durante el proceso de meiosis, el cromosoma X y el Y se aparean a lo largo de una pequeña porción de los brazos cortos y que hay recombinación de material genético entre ellos. Desde entonces se supuso que el cromosoma Y tenía dos regiones con funciones distintas: una compartida con el cromosoma X y la otra exclusiva del Y. La primera es indispensable para el adecuado apareamiento y segregación de ambos cromosomas; los genes contenidos en esta porción segregan simulando la herencia autosómica, por lo que se le denomina región seudoautosómica. En el otro segmento, exclusivo del cromosoma Y que por tanto no se recombina, están los genes determinantes del sexo masculino. La suposición de que los genes testículo determinantes se localizan en ciertos segmentos del cromosoma Y deriva de la observación y correlación del fenotipo y el cariotipo en individuos con anormalidades estructurales del cromosoma Y. En efecto, la ausencia de material genético de este cromosoma, ya sea en su totalidad o sólo de los brazos cortos, como en el caso del isocromosoma de los brazos largos, se manifiesta de manera clínica por anormalidades de la organogénesis testicular, lo cual hace pensar que los genes que determinan el desarrollo de la gónada primitiva hacia testículos se encuentran en los brazos cortos del cromosoma Y. En algunos individuos con ausencia de material genético de los brazos largos del cromosoma Y (isocromosoma de los brazos cortos) se ha apreciado que el desarrollo testicular no es adecuado, esto sugiere que algunos factores necesarios para la maduración testicular están situados en los brazos largos del cromosoma Y.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

De manera reciente, los estudios de biología molecular han confirmado la existencia de esas dos regiones relacionadas con la diferenciación testicular y han permitido un mejor conocimiento del mapa génico del cromosoma Y (figura 8-1). En la actualidad, se sabe que la región seudoautosómica del cromosoma Y tiene una longitud de 2.6 Mb y que la frecuencia con que se recombina es mucho mayor que la del resto del genoma. Por otra parte, hace algunos años se describió una proteína con capacidad antigénica que sólo se hallaba en las células masculinas y se denominó antígeno H-Y. Se supuso que este antígeno era el inductor de la diferenciación testicular. Después se planteó la posibilidad de que para que funcionara el antígeno H-Y, requería un receptor de membrana, constituyéndose el sistema H-Y, cuya regulación génica incluiría varios genes, por lo menos cuatro, localizados en los cromosomas Y y X, y en un autosoma.

En los últimos años se ha asignado a algunos genes el carácter de inductores de la diferenciación testicular (TDG, en inglés, *testicular differentiation gene*), y de manera reciente se ha identificado un gen denominado SRY (del inglés, *sex determining region-Y*), que se localiza en el brazo corto del cromosoma Y, adyacente a la región seudoautosómica. En el ratón hay un gen equivalente al *SRY*, denominado *Sry*, que se encuentra en la parte más

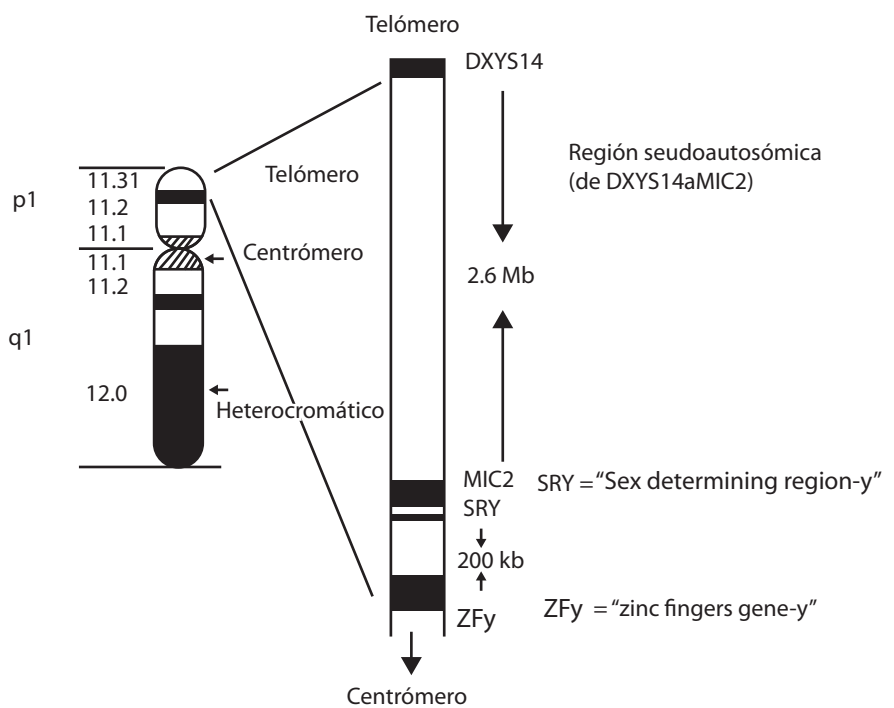


Figura 8-1. Mapa del cromosoma Y humano. A la derecha se amplifica la porción terminal del brazo corto, que es donde está la región seudoautosómica y el gen SRY, el cual determina el desarrollo de los testículos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

pequeña del cromosoma Y, capaz de inducir la diferenciación testicular, además de que su ausencia hace que el animal se desarrolle como hembra. También se han descubierto secuencias de material genético homólogas del *SRY* en todos los mamíferos; en los ratones transgénicos, la inserción del gen *Sry* al genoma convierte a los embriones femeninos en masculinos. Hoy día se acepta como el gen que inicia el proceso de diferenciación testicular, pero que también intervienen otros genes ubicados en otros cromosomas que no son el Y, como por ejemplo el SOX9 (cromosoma 17) y el DHH (cromosoma 12). También se acepta que hay otros genes implicados en el desarrollo temprano de la cresta gonadal, como serían varios situados en los homeobox y los genes WT1 (gen 1 asociado con el tumor de Wilms) y SF1 (factor esteroidogénico 1).

Se ha sugerido, asimismo, que los genes del cromosoma Y también participan en otros procesos, como la espermatogénesis, el crecimiento del cuerpo en general y de algunos segmentos en particular, al igual que en la maduración ósea.

Cromosoma X

Por lo que se ha mencionado respecto a la función indispensable del cromosoma Y en la diferenciación de la gónada primitiva y el desarrollo sexual de los mamíferos, cabría pensar que el cromosoma X no es importante, pero no es así. De acuerdo con la hipótesis de Lyon, en un estadio muy temprano del desarrollo embrionario de la mujer, se inactiva al azar uno de los dos cromosomas X en cada una de las células; una vez inactivado, el fenómeno es irreversible y se transmite a las células hijas. Sin embargo, en las células germinales, en la meiosis femenina, se requieren dos cromosomas X activos para la diferenciación normal del ovario y para la fertilidad.

DIFERENCIACIÓN GONADAL

Las células germinales primordiales aparecen en el endodermo extraembrionario del saco vitelino cuando el embrión humano mide de 5 a 7 mm. Estas células se encuentran en las crestas germinales primitivas a lo largo de la pared posterior del celoma. En ambos sexos, las crestas genitales y el mesonefro participan en el desarrollo de las gónadas. El epitelio germinal de las crestas genitales prolifera para formar los cordones sexuales primarios que penetran en el mesénquima.

La diferenciación hacia ovario o testículo depende de que predomine el desarrollo de la corteza o de la médula de la gónada primitiva. El componente cortical está formado por el epitelio cortical celómico y las células germinales primordiales, y el medular por los elementos mesonéfricos y los cordones sexuales primarios. En la gónada destinada a ser ovario, el epitelio germinal envía hacia el interior los cordones sexuales secundarios; a medida que se desarrollan, el componente medular (incluso los cordones sexuales primarios) involuciona y progresa el desarrollo cortical. La médula o rete del ovario contiene escasos y pequeños túbulos, y algunos nidos de células de Leydig, como vestigios del componente medular de la gónada primitiva. Cuando ésta se desarrolla como testículo, el componente cortical involuciona y prácticamente no se forman cordones sexuales secundarios; el único vestigio de la cortical es, quizá, la vaginal. Las estructuras tubulares y las células intertubulares originan las células de Leydig que derivan de los componentes medulares.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

La diferenciación del testículo ocurre alrededor del día 40 de la gestación, y las células de Sertoli y de Leydig aparecen muy temprano. Las células de Sertoli, como se verá más adelante, secretan un polipéptido que inhibe el desarrollo de los conductos de Müller, y las células de Leydig secretan testosterona.

DIFERENCIACIÓN DE LOS GENITALES INTERNOS Y EXTERNOS

En los vertebrados, los gametos se forman en el interior de las gónadas y son transportados al exterior por un sistema de conductos que son distintos en el macho y en la hembra.

Las estructuras que dan origen a los genitales internos son idénticas en el varón y la mujer durante las primeras ocho semanas de la gestación y están constituidas por los conductos de Wolff de origen mesonéfrico, y los conductos de Müller, que son paramesonéfricos.

En el hombre, los conductos de Wolff se convierten en los epidídimos, vasos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores; los conductos de Müller persisten sólo como vestigios. En la mujer, los conductos de Müller forman la parte alta de la vagina, el útero y las trompas de Falopio, en tanto que desaparecen los conductos de Wolff.

Que se desarrollen las estructuras wolffianas o müllerianas depende de la gónada presente, ovario o testículo, que a su vez está subordinado a la composición gonosómica del cigoto. Cuando la gónada primitiva se desarrolla como testículo, las secreciones hormonales inducen, en los mamíferos, la diferenciación hacia el sexo masculino. La hipótesis fue planteada hace muchos años y después comprobada por los experimentos de Alfred Jost, en 1953. Estos estudios mostraron que cuando en los embriones de conejo los testículos son extirpados, los conductos masculinos involucionan y los animales se desarrollan como hembras. En cambio, los embriones femeninos cuyas gónadas son extirpadas desarrollan características femeninas, lo cual indica que en ausencia de gónadas fetales, los conductos de Müller se desarrollan hacia el sexo femenino; la observación adicional de Jost de que los conductos de Müller persisten, crecen y se desarrollan cuando son cultivados en condiciones adecuadas *in vitro*, sugiere que no son las hormonas femeninas maternas o extragonadales las que originan la feminización del feto gonadectomizado.

De los resultados de los experimentos de Jost se dedujo que el testículo fetal secreta alguna sustancia, a la cual se llamó, con toda justicia, "factor de Jost", que inhibe el desarrollo de los conductos de Müller. En la actualidad se sabe que el sexo fenotípico masculino resulta del efecto que sobre los primordios genitales ejercen tres hormonas de origen fetal. El primer paso de esa diferenciación sexual masculina es la involución de los conductos müllerianos, el cual se inicia entre la octava y la novena semanas, y finaliza en la decimoprimera semana de gestación. Este proceso se debe al efecto de una sustancia que secreta el testículo fetal, a la que se ha denominado "hormona inhibidora de las estructuras müllerianas" (HIEM). La biosíntesis de esta hormona ocurre en las células de Sertoli, y su efecto es ipsilateral, esto significa que la supresión del desarrollo mülleriano se produce en cada testículo de su mismo lado. Después de iniciada la síntesis de la HIEM, las células intersticiales del testículo fetal se transforman en células de Leydig, donde se sintetiza testosterona que produce efecto virilizante sobre los conductos de Wolff. El efecto de la testosterona se manifiesta tanto de manera local como a través de la circulación fetal sistémica. La testosterona penetra con facilidad las células andrógeno-sensibles y una vez en su interior se convierte en 5α-dihidrotestosterona (DHT), tercera hormona fetal

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

que participa en el desarrollo fenotípico de los genitales masculinos, en particular de los genitales externos. Se dice que la testosterona induce el desarrollo y virilización de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff, mientras que la DHT es la hormona fetal que promueve la masculinización de los genitales externos durante la embriogénesis.

El desarrollo de los genitales externos es el último paso de la diferenciación sexual en el embrión. Las estructuras embrionarias precursoras de los genitales externos son el tubérculo genital, los pliegues genitales o labioescrotales, y la protuberancia genital (figura 8-2). Las diferencias entre los genitales externos del hombre y la de la mujer dependen del grado de desarrollo del falo y de la magnitud de la fusión en la línea media de los pliegues labioescrotales. En el sexo masculino, el tubérculo genital crece y se desarrolla para formar el pene, mientras que en la mujer crece mucho menos y se constituye el clítoris. En el varón, los pliegues genitales se fusionan en la línea media, de atrás hacia adelante, hasta la base del falo, para formar el escroto y la porción perineal de la uretra. Alrededor de la decimocuarta semana de gestación, los tejidos de la superficie inferior del falo se han desarrollado y fusionado en la línea media para formar la uretra peneana y el cuerpo esponjoso. En la mujer, los pliegues genitales no se fusionan y constituyen los labios mayores y menores, y el surco urogenital forma el vestíbulo en donde se encuentran los orificios de la uretra y de la vagina.

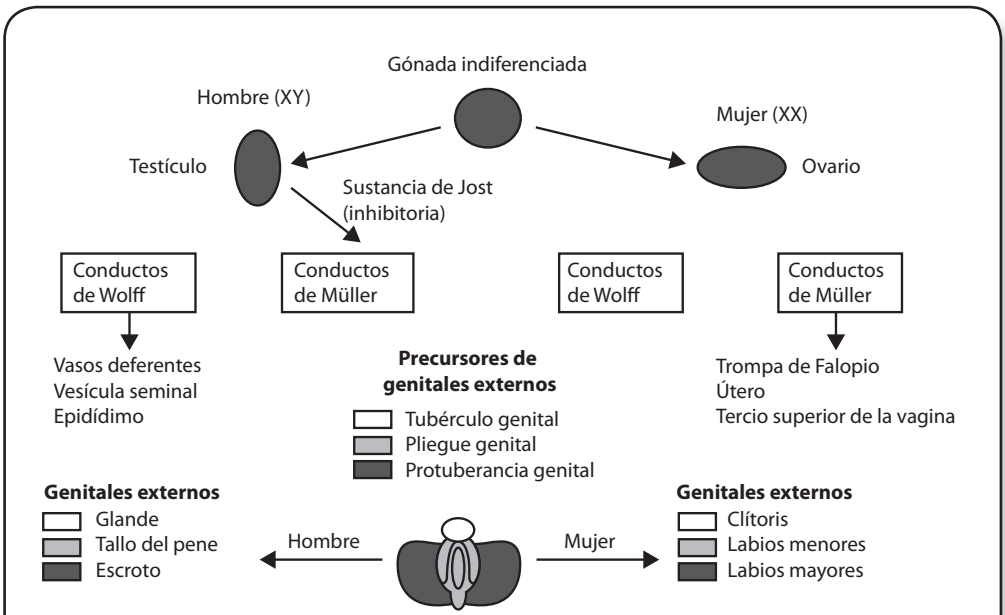


Figura 8-2. Desarrollo sexual normal. La gónada indiferenciada y los precursores de los genitales externos son al principio idénticos en ambos sexos, y se desarrollan hacia uno u otro sexo, según la constitución cromosómica y las secreciones hormonales. Los precursores de los genitales internos sí son diferentes y se desarrollan o atrofian de acuerdo con el sexo genético.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CARACTERÍSTICAS SEXUALES SECUNDARIAS

En la pubertad se desarrolla lo que se ha dado en llamar el sexo somático, que depende de la producción de hormonas masculinas por el testículo y de hormonas femeninas por el ovario. En el varón, lo característico es que los testículos aumentan de tamaño, así como el pene; la voz se vuelve ronca; aparecen barba y bigote; el vello corporal tiene una distribución masculina o androide. En la mujer, el vello corporal es ginecoide; se redistribuye la grasa, situándose en las caderas, y empieza el desarrollo de las glándulas mamarias; después se tiene la menstruación.

DESÓRDENES DE DESARROLLO SEXUAL (DDS)

Cuando alguno de los pasos que conducen al desarrollo sexual normal falla por alguna razón, y no hay correspondencia entre lo que dictan los genes y el resultado final, se está enfrente de lo que en la actualidad se denominan como desórdenes del desarrollo sexual (abreviado en español como DDS; del inglés, *disorders of sexual development*, DSD), que años atrás se conocían como estados intersexuales, por haber incongruencia entre los diferentes criterios orgánicos de sexo. En la actualidad (cuadro 8-1), se dividen en tres grandes grupos, según la constitución cromosómica de los afectados: a) desórdenes del desarrollo sexual 46,XX (DDS 46,XX), cuando corresponden al sexo femenino; b) desórdenes del desarrollo sexual 46,XY (DDS 46,XY), cuando corresponden al sexo masculino, y c) desórdenes del desarrollo sexual por anomalía cromosómica. La clasificación previa se basaba en la histología de las gónadas y se consideraban como hermafroditas verdaderos aquellos sujetos con gónadas de ambos sexos, y pseudohermafroditas masculinos o femeninos a aquellos con gónadas sólo masculinas o sólo femeninas, de manera respectiva. Había otro grupo conocido como disgenesias gonadales, tenían estrías gonadales de tejido conjuntivo en lugar de gónadas, y se dividieron en dos, según el fenotipo predominante: en femeninas o masculinas.

DDS 46,XX

La forma más común de ambigüedad sexual con cariotipo femenino es la hiperplasia adrenal congénita (AHC). Los individuos afectados tienen genitales internos femeninos (trompas de Falopio y útero), pero los genitales externos presentan diferentes grados de virilización, lo que se debe a la secreción excesiva por las glándulas suprarrenales de alguna hormona virilizante.

Se trata de un error congénito del metabolismo, como deficiencia de una de las enzimas que interviene en los pasos intermedios del metabolismo de la cortisona y la desoxicorticosterona. La enzima más frecuente involucrada es la 21hidroxilasa (figura 8-3). Es importante establecer el diagnóstico desde el nacimiento y mejor aún desde el embarazo, porque el tratamiento adecuado con hormonas suprarrenales puede prevenir la virilización del producto. Por otro lado, como la deficiencia enzimática puede afectar de manera grave la producción de cortisol, es factible una forma de HAC perdedora de sal, en la que el tratamiento se considera urgente, pues la vida del enfermo está en peligro. Es un padecimiento monogénico autosómico recesivo, por lo que también pueden estar afectados individuos del sexo masculino, pero en ellos sólo se observa virilización excesiva de los genitales externos al nacimiento, pero sin ambigüedad de los mismos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 8–1. Clasificación de los desordenes del desarrollo sexual (DDS)
Desórdenes del desarrollo sexual 46, XX (DDS 46, XX)
Desórdenes de desarrollo ovárico
1. DDS ovotesticular (antes hermafroditismo verdadero)
2. Disgenesia gonadal
Exceso de andrógenos
1. Fetal. Deficiencia de 21 – hidroxilasa (HAC)*
2. Fetoplacentario. Deficiencia de aromatasa
3. Materno. Luteoma
Desórdenes del desarrollo sexual 46,XY (DDS 46, XY)
Desórdenes del desarrollo testicular
1. Disgenesia gonadal completa (Síndrome de Swyer)
2. Disgenesia gonadal parcial
3. DDS ovotesticular (antes hermafroditismo verdadero)
Desórdenes de la síntesis o acción de andrógenos
1. Deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
2. Deficiencia de 5α-esteroide reductasa
3. Insensibilidad completa a los andrógenos (antes testículo femizante)
4. Mutaciones en la proteína de la estereidogénesis aguda (STAR)
5. Defectos en el receptor de hormona luteinizante
6. Síndrome de persistencia de conductos Mullerianos
Desórdenes del desarrollo sexual por gonosomopatía
1. DDS 45,X (Síndrome de Turner y variantes)
2. DDS 47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
3. DDS 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)
4. DDS 46,XX/46,XY (DDS quimérico)
*HAC= Hiperplasia adrenal congénita.

También puede haber virilización en recién nacidos con el uso de progestina por la madre, sustancia que se empleaba hace años para contender ante amenazas de aborto. Estos sujetos tienen genitales internos y externos normales, con ovarios funcionales, por lo que llegado momento se presenta la menstruación. Sin embargo, en ocasiones tienen el clítoris muy grande y se han identificado a los enfermos como varones. En el ganado, no es raro que se presente una condición llamada en inglés *freemartinism*, que puede ocurrir en embarazos con gemelos de ambos sexos, en que hormonas del macho pasan a la circulación de la hembra y la virilizan de manera considerable, afectando su desarrollo sexual normal. Esta situación no ocurre en otros mamíferos, incluyendo el hombre.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

© **Editorial El Manual Moderno** Fotocopiar sin autorización es un delito.

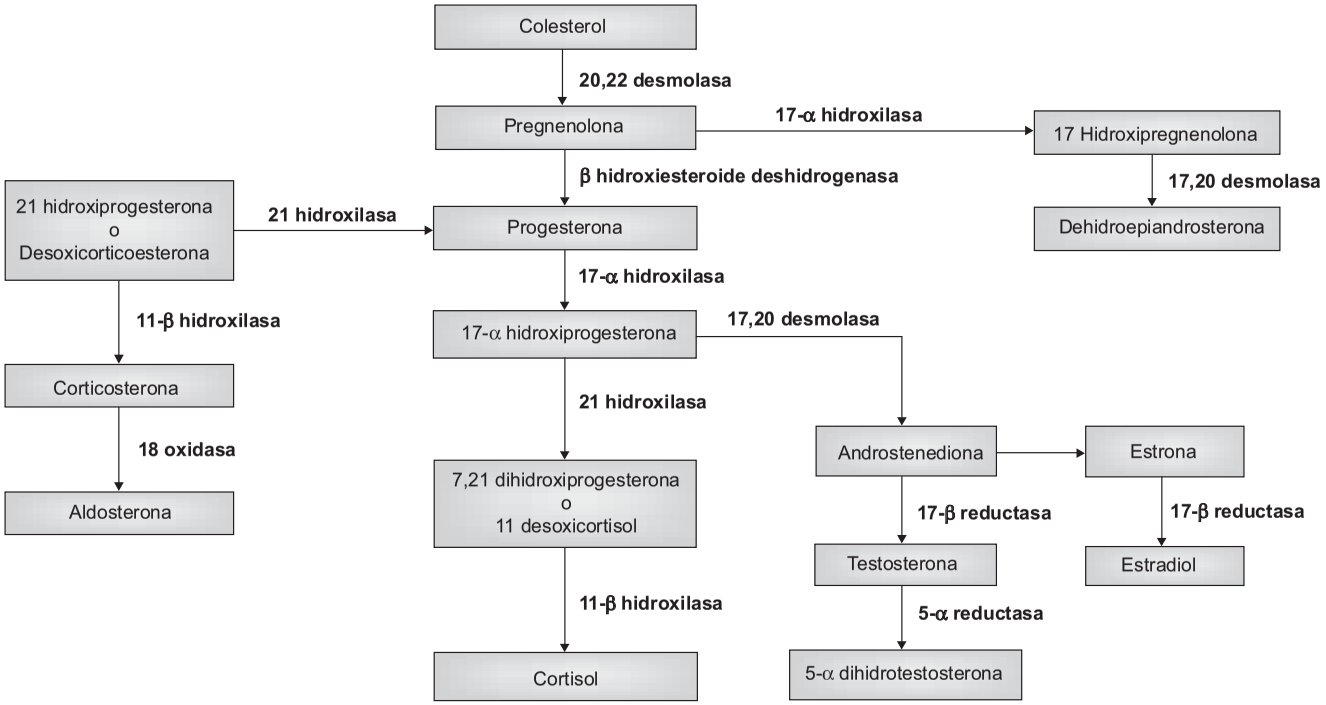


Figura 8-3. Esquema de la formación de las hormonas esteroides a partir del colesterol. La deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa más frecuente de DDS 46,XX (seudohermafroditismo femenino).

DDS 46,XY

El síndrome de Swyer es un tipo de hipogonadismo en personas con cariotipo masculino, fenotipo femenino y estrías gonadales. Desde el punto de vista de la patogénesis debe recordarse que el primer paso de la diferenciación sexual en un feto XY es el desarrollo testicular, que requiere de la acción de varios genes; entre ellos es muy importante el denominado SRY, situado en la región del cromosoma Y, que determina el sexo. Se piensa que mutaciones en este gen son responsables de cuando menos 20% de los casos. Los pacientes con desórdenes en la síntesis o acción de andrógenos son insensibles a la acción de esta hormona testicular y los casos extremos se conocen como CAIS (del inglés, *Complete Androgen Insensitivity Síndrome*). Tienen genitales externos femeninos y los dos tercios inferiores de la vagina, pero carecen de útero y ovarios, y son infértiles. Suelen tener testículos no descendidos, que se confunden con hernias inguinales. En el pasado se conocía esta enfermedad como testículo feminizante y el diagnóstico suele hacerse por ausencia de menstruación; como parte del manejo médico es importante recordar que si no se extirpan de manera oportuna los testículos, hay riesgo elevado de que desarrollen tumores malignos. Existen también casos mínimos o parciales de falta de sensibilidad a los andrógenos, conocidos como MAIS y PAIS, de manera respectiva, que resultan en ambigüedad de genitales muy variables.

Las personas con deficiencia en la 5-alfa reductasa no pueden convertir la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que es necesaria para el desarrollo normal de los genitales masculinos *in utero*, y no tienen ningún papel en el desarrollo genital femenino, por lo que su ausencia en varones se manifiesta por ambigüedad de genitales al nacimiento. No se conoce su frecuencia; en niños, el diagnóstico diferencial con el síndrome de falta de sensibilidad a los andrógenos se plantea con alguna frecuencia. En los pacientes con hiperplasia adrenal congénita debido a deficiencia de la 17 α-hidroxilasa, se inhibe la virilización y pueden presentar cuadros clínicos como los que se vienen discutiendo. Existen varones en los que en su desarrollo embrionario no se produce el factor de los conductos müllerianos (factor de Jost, a que se hizo referencia en líneas previas) y por tanto tienen un cuerpo masculino, pero con útero y trompas de Falopio.

DDS por cromosomopatía gonosómica

Son condiciones de relativa frecuencia, siendo la más conocida el síndrome de Turner 45,X, en el que a los enfermos les falta uno de los cromosomas sexuales. Sus características clínicas se describen en otra sección de este libro, pero se puede anticipar que tienen un fenotipo femenino y hay diversas variantes citogenéticas del síndrome; todas tienen en común monosomía del brazo corto del cromosoma X. Con fenotipo masculino, no totalmente normal, existe el síndrome de Klinefelter, con el complemento cromosómico 47,XXY, del que hay también muchas variantes citogenéticas, siendo interesante señalar que el fenotipo es siempre masculino si se tiene un cromosoma Y, con independencia del número de cromosomas X presentes. Dentro de este tipo de alteraciones puede ocurrir que una persona tenga una mezcla de células femeninas (XX) y masculinas (XY), lo que puede ocurrir por la presencia de un mosaico cromosómico o de una quimera. En la primera, la mezcla de células femeninas y masculinas ocurre porque en alguna célula después de la fertilización se da un cambio y éste se perpetúa en sus células hijas, mientras que en las quimeras se forman por la fusión de dos embriones distintos en su constitución de cromosomas sexuales.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 9

Genética y cáncer

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se origina por alteraciones en el material genético que conducen a un fenotipo celular caracterizado de manera principal por una proliferación descontrolada y la capacidad de invadir órganos vitales, siendo esta última la principal causa de mortalidad asociada con el cáncer. El sustrato para el desarrollo del cáncer está en la secuencia de DNA y en el control epigenético de la cromatina, presentes en todas las células somáticas. Es obvio que a lo largo de toda su vida cualquier célula somática sólo hace uso de una fracción de la información del material genético almacenado en su genoma. Tener acceso a toda esta información confiere a las células somáticas una gran independencia, al igual que una enorme capacidad y diversidad de respuesta como células individuales. Sin embargo, esta autonomía celular también representa un gran riesgo, pues un error en la secuencia de DNA o una alteración o mal funcionamiento del mecanismo del control epigenético puede llevar a fenotipos celulares anormales, como el de las células cancerosas.

CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER

Las alteraciones en el DNA de las células cancerosas se presentan en forma de cambios en la secuencia de nucleótidos y/o alteraciones epigenéticas que alteran al menos siete procesos internos de las células y además se reconocen cuatro características que implican una interacción anormal con el entorno tisular (figura 9-1).

Características propias de las células cancerosas

- Proliferación autónoma, independiente de señales externas
- Incapacidad para responder a señales que frenan la proliferación
- Inmortalización que capacita a una división ininterrumpida
- Resistencia a la inducción fisiológica o farmacológica de muerte
- Alteración del metabolismo energético celular
- Evasión de la respuesta inmune
- Inestabilidad genómica

Características que implican la interacción con el entorno normal

- Capacidad de inducir angiogénesis tumoral
- Capacidad de reclutar células normales que apoyan la progresión tumoral
- Capacidad de invadir tejidos vecinos y diseminarse por sangre a órganos distantes
- Un microambiente con características pro-inflamatorias

Figura 9-1. Características del cáncer. Las características han sido divididas en aquellas que son propias de las células de cáncer y aquellas que implican la interacción con matrices extracelulares, como las láminas basales y células normales. Modificado de **Hanahan D, Weinberg RA**: Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5):646-74.

Esto implica que el fenotipo de una célula de cáncer no resulta de un evento aislado sino que se manifiesta después de acumular varias alteraciones; además, las células están en un microambiente favorable para un proceso de selección que desemboca en células con capacidad metastásica. La acumulación de alteraciones es lenta y requiere de varios decenios, por tanto, la aparición del cáncer esporádico sólo se manifiesta en general después de alrededor del quinto decenio de vida. Incluso en individuos herederos de alelos de genes que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer, la acumulación de alteraciones adicionales requiere de dos a tres decenios. Mientras que la incidencia de cáncer pediátrico es baja, en adultos la incidencia es elevada y causa la muerte de más de 7.5 millones de personas al año en los cinco continentes. Hoy día, el cáncer representa la segunda o tercera causa de muerte en todas las poblaciones humanas y para el año 2030 se estima que en el mundo habrá más de 13 millones de muertes por cáncer al año.

CÁNCER, FENOTIPO CELULAR HEREDABLE

Las alteraciones asociadas con el desarrollo de cáncer están presentes en el DNA y se transmiten de una generación celular a otra. La estabilidad de dichas alteraciones se refleja en el hecho de que la mayoría de las células cancerosas se puede cultivar en forma indefinida. Por ejemplo, en 1951, un médico del hospital Johns Hopkins estableció la primera línea celular de cáncer de cérvix (las células HeLa). A pesar de que estas células se han propagado *in vitro* por más de 60 años, siguen conservando características cancerosas e incluso son capaces de formar tumores en modelos animales.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CÁNCER Y LAS ALTERACIONES EN EL MATERIAL GENÉTICO

Con el advenimiento de la secuenciación masiva ha sido posible secuenciar la totalidad del genoma de una variedad de células tumorales, lo cual ha revelado que la mayoría de ellas presentan más de 20 alteraciones en el DNA, que se pueden agrupar en al menos tres grandes categorías (figura 9-2): a) mutaciones puntuales, b) amplificación o pérdida de grandes tramos de material genético y b) rearreglos cromosómicos. Es de suponerse que haya un número similar de alteraciones epigenéticas en la cromatina de las células cancerosas.

Todo esto implica que el fenotipo canceroso resulta de una combinación de alteraciones ligadas al DNA, que en promedio no se espera que lleguen a ser más de 50. Por tanto, el número de genes alterados sigue siendo un número pequeño de manera relativa, comparado con los cerca de 23 000 genes del genoma humano. Resulta sorprendente que este reducido número de alteraciones pueda transformar el fenotipo celular hasta el grado de generar células capaces de superar todos los sistemas de control, y de diseminarse y proliferar en órganos en donde su existencia no estaba programada.

Células troncales transformadas

El descubrimiento de las células troncales cambió la visión sobre el origen celular del cáncer, pues hoy día se considera que cuando las alteraciones del material genético se

Mutaciones puntuales
Conversiones: cambio de G por C o A por T
Transversiones: cambio de G por A o C por T
Deleciones, alteran el marco de lectura
Inserciones, alteran el marco de lectura

Alteraciones que afectan secciones grandes del ADN
Amplificación: incrementa la dosis de productos génicos
Deleción de grandes tramos de material genético: disminución de la dosis génetica

Rearreglos cromosómicos
Translocaciones
Inversiones
Pérdida de segmentos completos de cromosomas

Figura 9-2. Alteraciones del DNA identificadas en células humanas de cáncer.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

presentan en una célula somática, ésta da origen a una progenie de células tumorales que de forma eventual dejan de dividirse. En contraste, si estas alteraciones aparecen en una célula troncal, se producen células tumorales en forma ininterrumpida (figura 9-3). Dicha visión ha sido confirmada con la identificación de pequeñas subpoblaciones de células con marcadores moleculares característicos de células troncales, como CD44, CD133 o CD34. Si bien estas subpoblaciones no presentan tasas de proliferación elevadas, pueden dar origen a masas tumorales e incluso pueden promover la aparición de metástasis.

Por desgracia, ya que estas células troncales cancerosas proliferan de forma muy lenta no son susceptibles a los tratamientos de quimio y radioterapia convencionales dirigidos contra células que se dividen de manera activa. Esto podría explicar la reaparición de tumores en pacientes que parecen libres de enfermedad después de tratamientos exitosos.

En resumen, el análisis celular y molecular de una gran variedad de células de cáncer humano y de modelos animales tanto *in vitro* como *in vivo*, ratifica que el cáncer es una enfermedad genética en la que la adquisición y el mantenimiento del fenotipo de una célula cancerosa depende de cambios heredables ligados al DNA y a la cromatina.

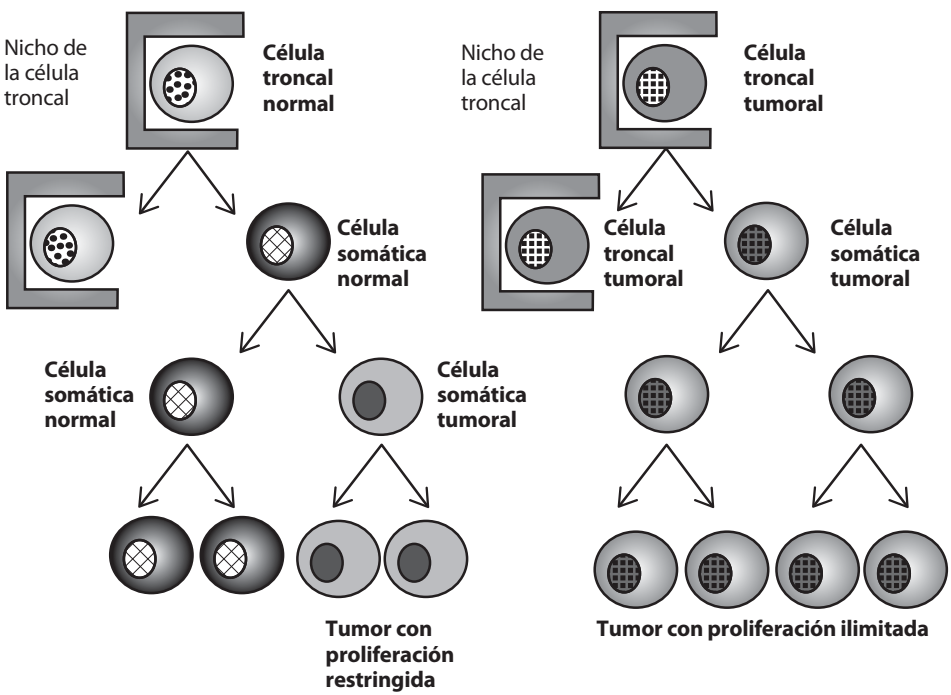


Figura 9-3. Papel de las células troncales mutadas en el origen del cáncer. Cuando el fenotipo canceroso aparece en una célula somática, el tumor siempre tendrá células tumorales troncales y no puede autorrenovarse (panel izquierdo), sin embargo, si el fenotipo se manifiesta en una célula troncal, el tumor tiene una capacidad permanente de autorrenovación.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CARCINOGÉNESIS

Las alteraciones del material genético se pueden generar por una variedad de eventos: físicos, químicos o biológicos.

CARCINOGÉNESIS POR AGENTES FÍSICOS

Las principales fuentes de mutaciones físicas son la luz ultravioleta tipo B que por lo normal, dada su baja penetración, sólo afecta la piel y la retina, o los rayos X. Estas radiaciones pueden producir dímeros de timina y rupturas del DNA. Sin embargo, también pueden generar daño en forma indirecta, al alterar compuestos celulares, que a su vez producen radicales libres, los cuales dañan al DNA. La capa de ozono es el principal elemento ambiental de protección contra dichas radiaciones. Por otro lado, la melanina, el principal pigmento de la piel humana, es capaz de absorber las radiaciones de la luz ultravioleta. Esto explica que la incidencia de melanomas en las poblaciones caucásicas que viven en regiones de alta exposición a la luz solar, como Australia y Nueva Zelanda, sea de 10 a 20 veces mayor a la observada en poblaciones amerindias o polinesias, que habitan en las mismas latitudes.

CARCINOGÉNESIS POR AGENTES QUÍMICOS

Los agentes químicos con potencial carcinogénico son sin duda la principal causa de eventos de iniciación de carcinogénesis en humanos. El cáncer de pulmón es el más frecuente y el de mayor mortalidad en la población humana, y se asocia de manera principal con el tabaquismo y en mucho menor grado con la exposición al humo de leña. El humo del tabaco contiene compuestos carcinogénicos, como alquitrán, hidrocarburos, benzopireno, N-nitrosonornicotina y metales como cadmio, por mencionar algunos de los principales carcinógenos del tabaco. Todos estos compuestos dañan al DNA y resultan en una variedad de mutaciones.

CARCINOGÉNESIS BIOLÓGICA

Si bien existen compuestos de origen biológico, como las aflatoxinas, pueden verse como carcinógenos químicos de origen biológico. Sin embargo, existen otros agentes biológicos, como algunos virus, que poseen una gran eficiencia carcinogénica. También hay algunos procesos biológicos que en forma natural alteran al DNA y producen alteraciones en la estructura de los cromosomas, generando amplificaciones, traslocaciones y transversiones. Además, las células cuentan con una variedad de mecanismos de reparación del DNA, pero cuando estos son ineficientes, las alteraciones persisten, promoviendo la carcinogénesis.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CARCINOGÉNESIS VIRAL

Las alteraciones del DNA que introducen los agentes físicos o químicos producen mutaciones con potencial carcinogénico en forma azarosa y de manera un tanto infrecuente, por lo que su efecto carcinogénico por lo general se manifiesta después de un largo tiempo de exposición. En contraste, algunas formas de cáncer se asocian con agentes biológicos, como la infección con virus que portan genes cuya expresión promueve la proliferación celular. Este incremento en el número de replicaciones aumenta la frecuencia con la que aparecen las mutaciones. El primer ejemplo de la carinogénesis viral fue el virus del sarcoma aviar de Rous, que se debe a la expresión de una forma viral del gen Src (v-Src), la cual codifica para una enzima siempre activa que mantiene una continua proliferación celular. En humanos, el cáncer cervicouterino se asocia con la infección del virus del papiloma humano, en particular con las variantes 18 y 16. Si bien la frecuencia de infección es muy elevada, muy pocas mujeres desarrollan cáncer, y esto se debe primero a que no todos los subtipos de virus del papiloma portan los oncogenes E6 y E7, que inducen la proliferación celular. Además, el potencial carcinogénico de estos virus sólo se manifiesta cuando su material genético se rompe, y la parte del genoma que contiene los genes E6 y E7 se integra al genoma de las células infectadas; casi un tercio del genoma viral suele perderse al momento de la integración. Es importante considerar que éste es un evento accidental de muy baja frecuencia, lo cual explica el porqué la infección por el virus del papiloma humano no es suficiente para inducir cáncer, pero aumenta el riesgo de que ocurra el evento de inserción de los oncogenes E6 y E7, que dan inicio al proceso carcinogénico.

La carcinogénesis viral es mucho más eficiente que la inducida por agentes químicos o físicos, ya que las formas alteradas de genes se introducen y se expresan de inmediato en las células infectadas, comportándose como alelos dominantes. Vale la pena hacer notar que si bien hay una gran variedad de virus oncogénicos en otras especies de vertebrados, como roedores, felinos e incluso aves, en humanos no hay evidencia de que haya un virus con una capacidad carcinogénica equivalente.

Amplificación génica

Por razones aún desconocidas, algunas regiones del genoma se copian varias veces en tándem; a este fenómeno se le llama amplificación génica. En estos casos, la información del gen no se encuentra afectada ni en su región reguladora ni en la estructural. La amplificación puede generar entre 10 y 100 copias del gen, con lo cual también se aumenta la cantidad de producto génico expresado dentro de la célula. Ello implica que la amplificación génica resulta en una sobredosis anormal de proteínas de 10 a 100 veces más de lo normal, lo cual causa una proliferación descontrolada y de manera eventual facilita la aparición de nuevas mutaciones (figura 9-4). Algunas de estas amplificaciones se asocian de forma clara con algunos tipos de cáncer en humanos, como es el caso del cáncer de mama, que presenta amplificación del gen Her2 (receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico). Algo semejante ocurre con el gen c-myc, cuya amplificación se vincula con leucemias, linfomas y neuroblastomas pediátricos. El estudio de las regiones vecinas a la amplificación ha revelado que éstas también se encuentran afectadas, pues los genes cercanos a la amplificación se transcriben por arriba de lo normal.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

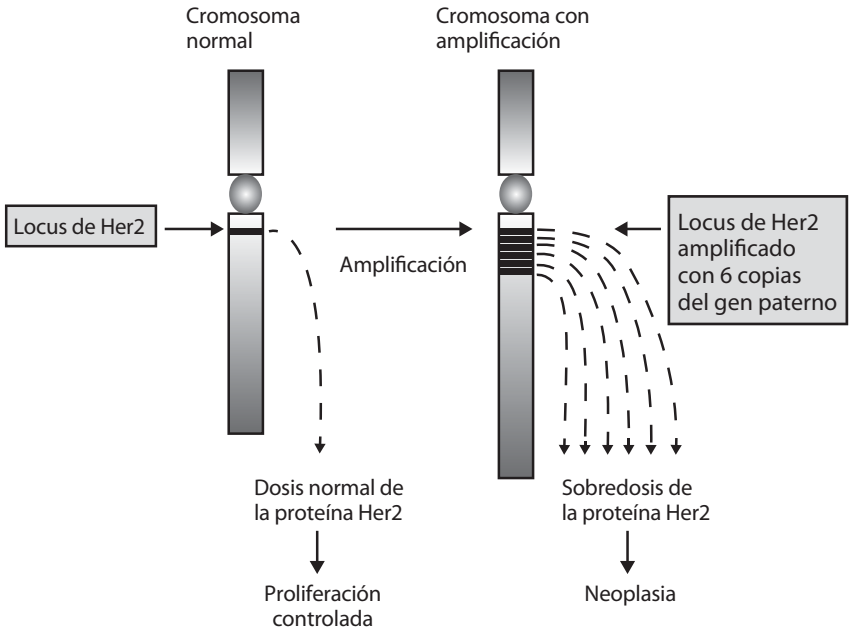


Figura 9-4. Amplificación de receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico Her2/Erb-B2, ubicado en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 17. Dado que la amplificación implica la repetición de una región, estos cromosomas son más grandes de manera proporcional que el normal. La amplificación hace que se produzca más proteína de lo normal y que las células proliferen de forma descontrolada.

Rearreglos cromosómicos que afectan la secuencia codificante

La estructura de la cromatina de los cromosomas condensados no es homogénea y algunas regiones son más frágiles que otras; además, se debe considerar que durante la fase M, los cromosomas son sometidos a fuerzas de tracción y empuje, lo cual favorece la aparición de rupturas y reuniones de cromosomas no homólogos.

Algunas de estas traslocaciones producen genes híbridos, donde la región estructural o codificante de un gen queda bajo el control de la región reguladora de otro gen (figura 9-5). En humanos, la traslocación oncogénica más frecuente es la que une el extremo del brazo largo del cromosoma 9 (9q34.12) —donde se ubica el oncogen c-Abl— al brazo largo del cromosoma 22 (22q11.21), ubicación por lo normal del gen BCR. El cromosoma híbrido se denomina 22q- o cromosoma Filadelfia (Ph1), por haber sido descrito en la Universidad de Pennsylvania en 1960. A la traslocación en sí se le describe como [t(9;22)(q34;q11.21]; dependiendo del punto de ruptura dentro del gen BCR se puede generar una variedad de genes híbridos que producen proteínas híbridas con los primeros dominios de la proteína BCR y la mayoría de los dominios de la proteína c-Abl (figura 9-6). Hay tres variantes de estos genes híbridos BCR:c-Abl, bien caracterizados por asociarse

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

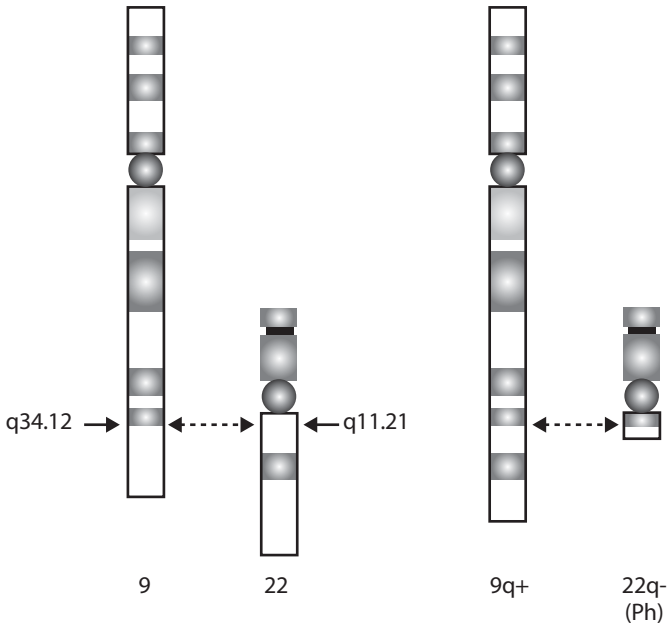


Figura 9-5. Traslocación 9:22, que da origen al cromosoma Filadelfia. Del lado izquierdo se esquematizan los patrones de bandeo G de los cromosomas 9 y 22; los sitios de ruptura se indican con la flecha de dos cabezas. Del lado derecho, los cromosomas resultantes (9q+ y 22q- o Ph).

con el desarrollo de diferentes formas de leucemia: a) la leucemia linfoblástica aguda asociada con la producción de una proteína híbrida denominada p190, con 2 exones de BCR y 11 de c-Abl; b) la leucemia mieloide crónica, relacionada con una proteína denominada p210, con 3 exones de BCR y 11 de c-Abl, y c) la leucemia crónica neutrofílica, vinculada con la proteína híbrida más grande, denominada p230, con 4 exones de BCR y 11 de c-Abl . La proteína c-Abl, por lo normal debe activarse en respuesta a estímulos proliferativos; sin embargo, todas las proteínas híbridas BCR:c-Abl son formas en las que la porción c-Abl está constitutivamente activa. Por tanto, las proteínas híbridas impulsan la proliferación celular en forma constante, produciendo neoplasias y favoreciendo la aparición de mutaciones en las células que portan el cromosoma Filadelfia.

Rearreglos cromosómicos fuera de las secuencias codificandora

El mejor ejemplo de cómo estas alteraciones pueden producir formas oncogénicas es el caso del linfoma de Burkitt. La mayoría de los pacientes tienen una traslocación recíproca entre los cromosomas 8 y 14. En esta traslocación, el proto-oncogén c-myc, ubicado por lo general en la banda 8q24, pasa a la porción terminal del brazo largo del cromosoma 14 y queda contiguo a los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobu-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

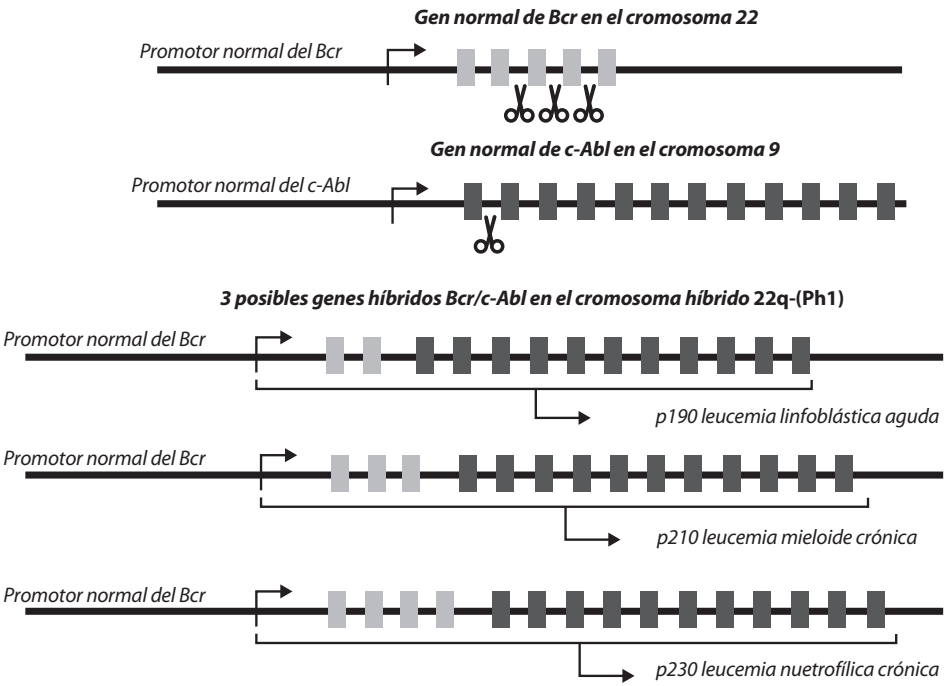


Figura 9-6. Formación de tres tipos de genes híbridos entre BCR y c-Abl, como resultado de la traslocación 9:22, que da origen al cromosoma Filadelfia (Ph). En la parte superior se esquematiza la estructura normal del gen BCR con 5 exones (cajas grises) y del gen c-Abl con 12 exones (cajas negras), también se indican los posibles sitios de ruptura en regiones intrónicas de ambos genes. En la parte inferior se muestran tres diferentes tipos de genes híbridos BCR:c-Abl, que producen proteínas de diferentes tamaños, mismas que se asocian con tres distintos tipos de leucemias.

linas. En las células que dan origen al linfoma de Burkitt, esta región del cromosoma 14 está sometida a cambios epigenéticos, que favorecen la sobreexpresión de los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. La traslocación, por tanto, ubica al proto-oncogén c-myc en un ambiente de estructuración de la cromatina, que lo convierte en un oncogén no por introducir una mutación sino por efectos epigenéticos de la cromatina vecina al gen c-myc.

Los pacientes con esta enfermedad, que no tienen esta traslocación, presentan otras variantes de rearreglos entre el cromosoma 8 y los cromosomas 2 y 22. Ello es interesante, porque los *loci* involucrados en estas traslocaciones en los cromosomas 2 y 22 contienen los genes que codifican para las cadenas ligeras kappa y lambda de las inmunoglobulinas, respectivamente.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mecanismos de reparación del DNA

Considerando que todos los organismos están expuestos a carcinógenos, es natural que todos posean sistemas de reparación del DNA. Dichos sistemas constan de complejos de proteínas que recorren de forma continua el DNA y son capaces de distinguir diferentes índoles de daños; dependiendo del tipo de mal se enciende una variedad de mecanismos de reparación. Por tanto, en la gran mayoría de los casos donde se produce daño al DNA, las alteraciones o errores son reparados por uno o varios de las cinco diferentes clases de sistemas de reparación (figura 9-7):

BER *(*del inglés *Base Excision Repair)*: en este proceso, las bases dañadas son removidas por acción de una glicosidasa, que rompe el enlace entre la base dañada y la ribosa a la que está unida. Además, se eliminan varios cientos de bases más tanto en dirección 5' como 3' del sitio de daño y una DNA-polimerasa de reparación rellena este espacio. Este mecanismo entra en acción cuando falta la base; cuando hay bases dañadas por oxidación, dando origen a la 8´hidroxi-desoxiguanina (8OHG), o cuando se rompe una de las cadenas del DNA. Este tipo de daño se genera en forma espontánea por estrés oxidativo, luz UV o por agentes alquilantes.

NER *(*del inglés *Nucleotide Excision Repair)*: en este proceso se elimina el nucleótido completo por acción de una DNAsa, que rompe los enlaces entre fosfatos y ribosas. Al igual

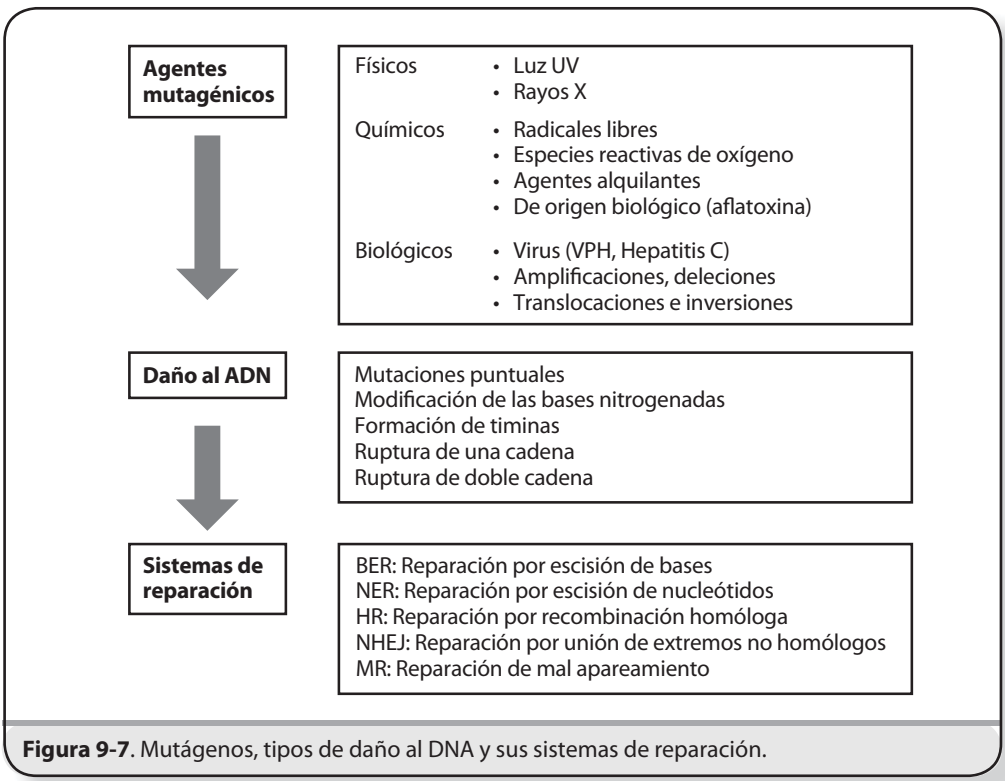


Figura 9-7. Mutágenos, tipos de daño al DNA y sus sistemas de reparación.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

que en el mecanismo anterior, se eliminan varios cientos de bases alrededor del sitio del daño, que después son rellenados por una DNA-polimerasa. Este mecanismo se activa para reparar dímeros de pirimidinas vecinas unidas de forma covalente intracadena, como los dímeros de timina o intercadena como el CPD (dímeros de ciclobutanopiridina) o los fotoproductos 4-6, generados por luz UV. Este sistema también elimina y repara la formación de aductos, que son el producto de la unión de dos moléculas; en este caso, entre las bases nitrogenadas y los hidrocarburos cíclicos aromáticos, como el benzopireno.

*HR (*del inglés *Homologous Recombination Repair)*: este proceso implica la sustitución de la secuencia que se encuentra a ambos lados del sitio dañado, copiando la secuencia de la cromátide hermana y por tanto sólo puede darse en células que han completado la replicación del DNA. Este tipo de reparación requiere de enzimas semejantes a las que participan en la recombinación y entrecruzamiento de la meiosis I. Los daños que activan este tipo de reparación implican la formación de enlaces covalentes entre las dos cadenas de DNA o la ruptura simultánea de las dos cadenas de DNA. Los agentes que causan este tipo de daño son los rayos X y agentes de uso frecuente en la quimioterapia, como el cisplatino o la mitomicina-B.

NHEJ *(*del inglés *Non-Homologous End Joining)*: este tipo de daño (de las dos cadenas de DNA) también puede ser reparado por un proceso denominado unión de dos extremos no homólogos. Este permite unir dos extremos, pero al carecer de un modelo o templado como en la reparación dirigida por recombinación homóloga, suele perderse material genético. Este proceso requiere de ligasas y de una cinasa dependiente de DNA, que forma parte del complejo de proteínas identificador de los extremos por unirse.

MR *(*del inglés *Mismatch Repair)*: en este proceso se remueven las bases que hacen un mal apareamiento, como G con A o C con T, aunque también elimina las bases que forman horquillas o asas que se pueden formar en la cadena templado durante la replicación del DNA. En este caso participan DNAsas y polimerasas. La mayor parte de las alteraciones que se corrigen por MR se generan como errores durante la replicación de DNA.

En estos diferentes sistemas de reparación participan más de 50 genes, que codifican para las proteínas y enzimas participantes. Si bien muchas mutaciones o alelos con pérdida de función en estos genes son letales, la deficiencia de algunas de estas proteínas se asocia con la aparición de cáncer, como ocurre con BRCA1, una proteína que forma parte del sistema de señalización de daño por ruptura de doble cadena y que se asocia con cáncer de mama. Algo semejante ocurre con BRCA2, que se vincula con cáncer de mama y de ovario. Otra de las proteínas relacionadas con los procesos de reparación es el factor de transcripción p53, que forma parte del sistema que responde al daño al DNA. Como se verá con mayor detalle más adelante, las mutaciones en esta proteína se presentan en el 50% de los tumores humanos. Estos dos ejemplos ponen de manifiesto la importancia de los mecanismos de reparación del DNA como mecanismos de protección contra el cáncer.

INICIACIÓN, PROMOCIÓN Y PROGRESIÓN

El origen del cáncer se explica a través de un proceso en el que se reconocen al menos tres etapas: iniciación, promoción y progresión (figura 9-8). Desde la primera alteración de la

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

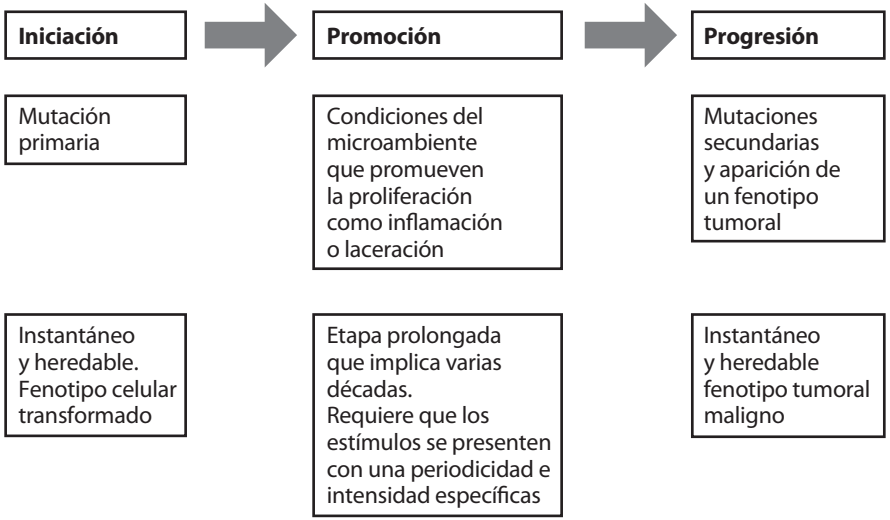


Figura 9-8. Tres etapas que conducen al cáncer. Las alteraciones al DNA se presentan en la etapa de iniciación y en la de progresión. La segunda etapa de progresión favorece la probabilidad de que se presente la tercera.

cromatina hasta el establecimiento de células con todas las características del cáncer, se deben superar varias etapas que transcurren a lo largo de varios decenios. Por tanto, si bien en humanos las enfermedades neoplásicas suelen presentarse a partir del quinto decenio de vida, se considera que los eventos iniciales y los procesos de promoción ocurren en decenios anteriores.

INICIACIÓN

En esta primera etapa ocurren las alteraciones primarias al DNA, que resultan de la exposición a agentes como la luz UV, rayos X, o mutágenos químicos o biológicos. El evento es inmediato, pues una vez que la alteración se fija en el genoma, el fenotipo asociado se manifiesta de inmediato. En general, en esta etapa las células afectadas adquieren un fenotipo "transformado", por lo que se vuelven inmortales, presentan una mayor tasa de proliferación y suelen crecer en forma desordenada. Por estas razones, en esta fase, de manera histológica se distinguen como neoplasias y/o displasias.

PROMOCIÓN

Los primeros estudios sobre el origen y la evolución de enfermedades neoplásicas se llevaron a cabo en el cáncer de escroto, que desarrollaban los deshollinadores de Londres en

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

1756. Fue el médico Isaac Berenblum, en 1982, quien postuló la teoría de una carcinogénesis en tres etapas, al estudiar la carcinogénesis en un modelo experimental murino de cáncer de piel inducido por benzopireno y observar el efecto promotor de la exposición a irritantes, como el aceite de crotón (un planta del género *euphorbia*).

En 1975, Bruce Ames diseñó un ensayo con cepas de *Salmonella*, con mutaciones puntuales en enzimas necesarias para la síntesis de histidina, haciendo que no pudieran crecer en medios sin este aminoácido. Al exponer dichas bacterias a compuestos capaces de producir mutaciones, algunas sufrían cambios en su DNA, que revertía una de las mutaciones puntuales, haciendo posible que crecieran en un medio sin histidina. Ya que muchos carcinógenos son activados por P450 hepáticos, Ames describió que al pre-incubar los compuestos con homogenados de hígado de rata, que contienen los P450 activos, la bio-transformación podría ocurrir *in vitro*. Esta prueba fue de gran utilidad para distinguir entre iniciadores, como el benzopireno, y promotores, como el aceite de crotón.

Mientras que el benzopireno sí promueve la aparición de colonias de *Salmonella*, el aceite de crotón no lo hace. De esta manera se comprobó que hay compuestos como el aceite de crotón que suscitan el desarrollo del cáncer, pero no son capaces de inducir mutaciones.

Muchos de los promotores de cáncer producen irritación o evocan procesos de inflamación crónica. Otros estimulan la proliferación o protegen a las células de la muerte por apoptosis, tal es el caso del estradiol en el desarrollo de cáncer de mama. De igual manera, la abrasión y el daño tisular, que inducen un continuo proceso de regeneración y cicatrización, se asocian con el desarrollo de tumores, como es el caso de los melanomas. Algo semejante ocurre con la inflamación inducida por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica y el desarrollo de cáncer de estómago, o con la asociación entre la infección con el virus de la hepatitis C y el desarrollo de cáncer hepático.

En general, los agentes o eventos promotores se asocian con la producción de señales que estimulan la proliferación celular y protegen a las células transformadas de la muerte por apoptosis.

PROGRESIÓN

La progresión implica que las células que de manera original presentaban sólo una o dos mutaciones, que impulsaban una mayor proliferación y un arreglo tisular aberrante, adquieren más mutaciones o alteraciones epigenéticas, que les confieren un fenotipo invasivo y metastásico. La progresión es por tanto la fase que determina que una célula con un fenotipo hiperproliferativo y con resistencia a la apoptosis se convierta en cancerosa. Por lo general, esta fase se asocia con la aparición de inestabilidad genómica, responsable de amplificaciones, deleciones, inserciones y traslocaciones cromosómicas. La progresión es la fase clínicamente visible; se caracteriza porque las células tumorales rompen las membranas basales, se vascularizan e ingresan al torrente sanguíneo y linfático. Se invaden primero ganglios linfáticos cercanos al tumor y al final hay metástasis a órganos distantes al lugar de origen.

ANGIOGÉNESIS TUMORAL

Como ya se ha mencionado antes, una característica de las células cancerosas es su habilidad de promover el crecimiento de un árbol vascular que alimente al tumor. Esta pro-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

piedad es de gran importancia, no sólo porque con el aporte de nutrientes el tumor crece de forma más rápida, sino además, porque a través de estos vasos, las células cancerosas tienen acceso a la circulación y por ende pueden diseminarse formando metástasis. Esta diseminación vascular de las células malignas es responsable de más del 95% de las muertes por cáncer debido a la invasión tumoral de órganos vitales.

La angiogénesis tumoral se produce en respuesta a la hipoxia. Cuando la masa tumoral alcanza un diámetro de 1 cm^3, la difusión es incapaz de mantener un aporte adecuado de nutrientes y oxígeno. La caída en la tensión parcial de oxígeno es censada por una enzima que de manera normal hidroxila dos residuos de prolina de un factor de transcripción crítico para la respuesta tisular a hipoxia, el factor HIF-1 alfa (*hipoxia induced factor*, por sus siglas en inglés). En presencia de oxígeno, la prolil-hidroxilasa hidroxila a HIF-1 alfa, esto permite que sea reconocido por la proteína von Hippel-Lindau, un componente de una ubiquitina E3 ligasa, una enzima que adiciona el péptido ubiquitina a proteínas que deben ser destruidas por el proteasoma. Por tanto, en presencia de oxígeno, el factor de transcripción HIF-1 alfa es hidroxilado, marcado con ubiquitinas y destruido en el proteasoma. Sin embargo, cuando no hay oxígeno suficiente, HIF-1 alfa no es hidroxilado y por tanto no se destruye. Entonces, HIF-1 alfa promueve la transcripción de una serie de factores solubles con actividad angiogénica, siendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) el mejor estudiado. Esta respuesta no es exclusiva de las células cancerosas, de hecho todas las células expresan HIF-1 alfa y por tanto pueden promover angiogénesis. Esto es relevante en procesos fisiológicos, como la remodelación y cicatrización tisular.

Mutaciones que eliminan la función de la proteína von Hippel-Lindau conducen a una forma familiar de tumores del sistema nervioso y tejidos asociados, como hemangioblastoma retiniano o del sistema nervioso central, quistes y tumores pancreáticos y feocromocitomas. Además, se ha documentado que las células de cáncer maligno tienen alterado el sistema de destrucción de HIF-1 alfa y por tanto producen una gran cantidad de factores angiogénicos, como VEGF, aun en presencia de oxígeno. Ello ha llevado al uso de anticuerpos (como el bevacizumab) que secuestran al VEGF y previenen que se una a su receptor, así como a utilizar inhibidores de la cinasa (como el sorafenib), que inactivan a la cinasa presente en el receptor de VEGF. Estas estrategias han sido eficaces en carcinoma renal.

Aún se desconoce el mecanismo que conduce a la sobreexpresión de VEGF y otros factores angiogénicos en células malignas, pero es claro que esto no se debe ni a mutaciones en von Hippel-Lindau ni en HIF-1 alfa.

ONCOGENES

El término oncogenes se aplicó al inicio a algunos genes de los retrovirus (virus con un genoma de RNA) que tienen la particularidad de transformar o incluso malignizar a las células cultivadas *in vitro* y que, considerando su origen, se identificaron como oncogenes virales (genes v-onc). Después se descubrieron genes celulares, cuya secuencia presenta una muy alta homología con los genes virales, que en ocasiones difiere en menos del 1%. Todos los genes virales poseen homólogos celulares implicados en vías de señalización asociadas con la proliferación celular; para distinguirlos de las formas virales reciben el prefijo (c-) indicativo de su origen celular (c-onc) o proto-oncogenes, ya que al mutar se comportan como las versiones virales, impulsando la proliferación descontrolada e induciendo un fenotipo transformado.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

¿Cómo es que la expresión de todos los oncogenes resulta en un fenotipo de proliferación? El estudio detallado de los proto-oncogenes puso de manifiesto que todos son miembros de los sistemas de transmisión de señales que por lo normal encienden la proliferación celular. La figura 9-9 muestra un esquema simplificado de una de las principales vías de señalización, que responde a los estímulos proliferativos mediados por factores de crecimiento. A cada nivel, desde los factores de crecimiento, sus receptores, las proteínas que median y amplifican la señal intracelular y los efectores finales del ciclo celular, se han identificado oncogenes relacionados con diferentes tipos de cáncer en humanos. En todos los casos, uno de los alelos que codifica para estas proteínas sufre una mutación puntual con ganancia de función, haciendo que la vía de señalización responda con mayor intensidad, más duración o incluso con ambas características al mismo tiempo.

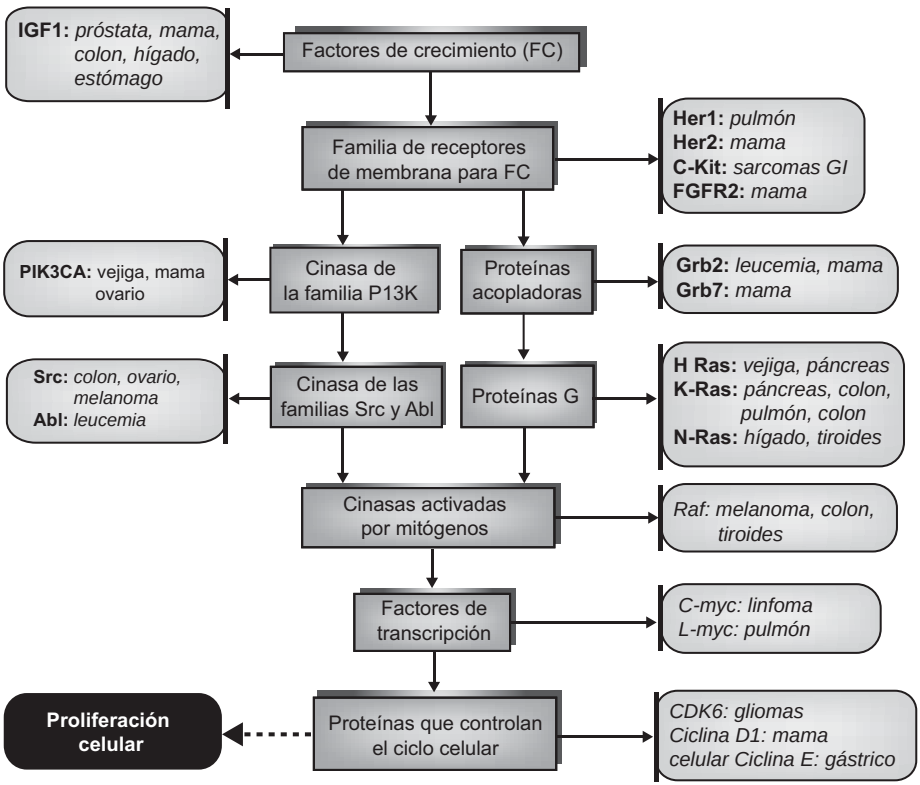


Figura 9-9. Protooncogenes y oncogenes. El esquema muestra la secuencia de proteínas que participan en las señales de proliferación celular activada por factores de crecimiento, como el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo uno (IGF-1). En cada uno de los componentes de estas vías se indican algunos de los tipos de cáncer humano que se asocian con mutaciones en los genes indicados. *Sarcomas GI*: sarcomas asociados con el tracto gastrointestinal.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mutaciones puntuales y Ras

El mismo efecto se logra con la amplificación génica. Vale la pena mencionar que entre todos los proto-oncogenes, los miembros de la familia Ras se encuentran mutados en el 50% de todas las formas de cáncer en humanos. La frecuencia con la que uno de los tres genes de Ras está mutado es muy variable, por ejemplo, mientras que el 90% de los tumores de páncreas presenta una forma oncogénica de K-Ras, el 50% de los tumores de tiroides presenta formas oncogénicas de H-, K- o N-Ras.

De hecho, el estudio de las mutaciones puntuales en H-Ras sirvió para entender la naturaleza de las mutaciones con ganancia de función. El primer oncogén humano de H-Ras se aisló de un cáncer de vejiga. Al aislar el gen y estudiar su secuencia, se encontró que tenía una secuencia de bases casi idéntica a la forma viral que produce sarcomas y leucemias en ratones. Al comparar las secuencias entre el gen H-Ras y el oncogén presente en el tumor, se encontró que difieren en el codón 12 GGC por GUC, que cambia el aminoácido de glicina por valina (G12V). Los estudios subsecuentes permitieron llegar a las siguientes conclusiones: 1) sólo las mutaciones en los codones 12, 13, 59 y 61 del gen H-Ras le confieren la capacidad de transformar a las células del epitelio de la vejiga; 2) estas versiones oncogénicas de H-Ras se pueden aislar de cualquier célula del tumor; 3) las células normales del epitelio de vejiga cercanas al tumor sólo presentan formas silvestres de H-Ras; 4) aunque la aparición de una forma maligna del oncogén Ras es un evento iniciador importante, no es indispensable en la progresión, ya que no todas las células tumorales conservan la expresión del oncogén.

Hoy en día existe un creciente catálogo de las mutaciones somáticas o germinales de los más de 200 oncogenes conocidos; este conocimiento ha permitido asociar mutaciones puntuales particulares no sólo con cáncer en un órgano particular sino incluso con subtipos de la enfermedad. Estos estudios de asociación han resultado de gran utilidad clínica, pues pueden ser empleados para predecir el curso de la enfermedad e incluso orientar el tratamiento más adecuado.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Mientras que los oncogenes son proteínas activas como resultado de mutaciones con ganancia de función, existe un grupo de genes con un comportamiento recesivo que se genera por mutaciones con pérdida de función de ambos alelos. Los genes supresores dirigen la expresión de proteínas vitales que participan en el control de la proliferación celular con una función complementaria a la de las proteínas codificadas por los proto-oncogenes. Mientras que los proto-oncogenes activan la proliferación, las proteínas codificadas por genes supresores de tumores actúan como sus frenos. Esto explica por qué su contribución a la carcinogénesis depende de que los dos alelos estén afectados, generando una pérdida total de los mecanismos de freno tanto de las vías de señalización como del control del ciclo celular en sí. También se han identificado genes supresores de tumores, cuya función está ligada con los mecanismos de reparación del daño al DNA. Es interesante notar que a la fecha se conocen poco más de 100 genes supresores de tumores, comparados con los más de 200 oncogenes humanos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Retinoblastoma

La observación de que pacientes con alteraciones constitutivas de un cromosoma 13, representada por deleción de la región q14, desarrollaran retinoblastomas, permitió sospechar que el gen Rb causante de este tipo de cáncer se encontraba en este locus. Sin embargo, no todos los pacientes con retinoblastoma presentan esta alteración cromosómica. Hay que distinguir dos condiciones de la enfermedad: 1) en los pacientes con tumores esporádicos, todas las células son normales y por tanto deben ocurrir mutaciones con pérdida de función en los dos alelos del gen Rb en el mismo retinoblasto, y 2) en las formas hereditarias, los pacientes portan ya un alelo de Rb mutado carente de función y, por tanto, en cualquier retinoblasto que adquiera una mutación con pérdida de función en el único alelo activo se inicia la carcinogénesis.

En el decenio de 1970-79, el genetista Alfred Knudson propuso que los pacientes con formas familiares de retinoblastoma, al ser portadores de un alelo deficiente, eran más susceptibles a desarrollar retinoblastoma por un segundo evento o "hit" cuando se muta el único alelo funcional de Rb que portan. Esto explica la marcada diferencia en aparición de retinoblastoma esporádico, comparado con la forma familiar. También explica la razón de que en las formas familiares se pueden encontrar tumores bilaterales e incluso en otros órganos, ya que el alelo que porta la mutación heredad está presente en todas las células del organismo. En la forma esporádica, la necesidad de afectar a los dos alelos para que se pueda desarrollar el retinoblastoma es un evento de muy baja frecuencia. Por tanto, este tipo de retinoblastoma siempre es unilateral y no se asocia con la aparición de otros tumores. Este principio se aplica no sólo al gen Rb sino a todos los genes supresores de tumores y permite explicar las características de las formas familiares: aparición temprana del padecimiento , enfermedad bilateral y presentación de otros tumores. En las formas hereditarias, donde los pacientes adquieren un alelo disfuncional de cualquier gen supresor de tumores, un segundo evento o "hit" coincide siempre con la progresión a formas más agresivas de cáncer.

El gen de Rb codifica para una proteína con 928 aminoácidos, llamada también p105-Rb, que se expresa en todos los tejidos; existen otros dos genes que codifican para proteínas, denominadas p107-Rb y p130-Rb, con funciones análogas. Una prueba de su participación en la etiología de la enfermedad es el hallazgo de mutaciones con pérdida de función, como deleciones de los exones 21 y 22, aunque también se presentan mutaciones puntuales, como los cambios de los aminoácidos en las posiciones leucina, fenilalanina y triptófano 567, 661 y 706, respectivamente. Es igual de valioso el hecho de que la proteína p105-Rb está ausente en los retinoblastomas. Además, cuando se introduce *in vitro* un alelo silvestre en células de retinoblastoma en una construcción donde el cDNA de p105-Rb está bajo el control de un promotor muy activo, se cancela el fenotipo maligno y las células crecen de forma normal. El gen Rb fue el primer gen supresor de tumores identificado. Los estudios moleculares revelaron que la proteína Rb es un elemento esencial de freno del ciclo celular. Por una parte, p105-Rb cambia su estado de fosforilación a lo largo del ciclo celular. Al inicio de la fase G1 Rb se encuentra unido a E2F, un factor crítico para el inicio de la actividad transcripcional, que enciende la etapa de síntesis de DNA. Cuando la célula recibe un estímulo proliferativo, las cinasas dependientes de ciclinas de la fase G1 (CDK2, CD4 y CDK6) fosforilan a p105-Rb y con esto se libera a E2F, e inicia la transcripción de los elementos que controlan la fase S (figura 9-10).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

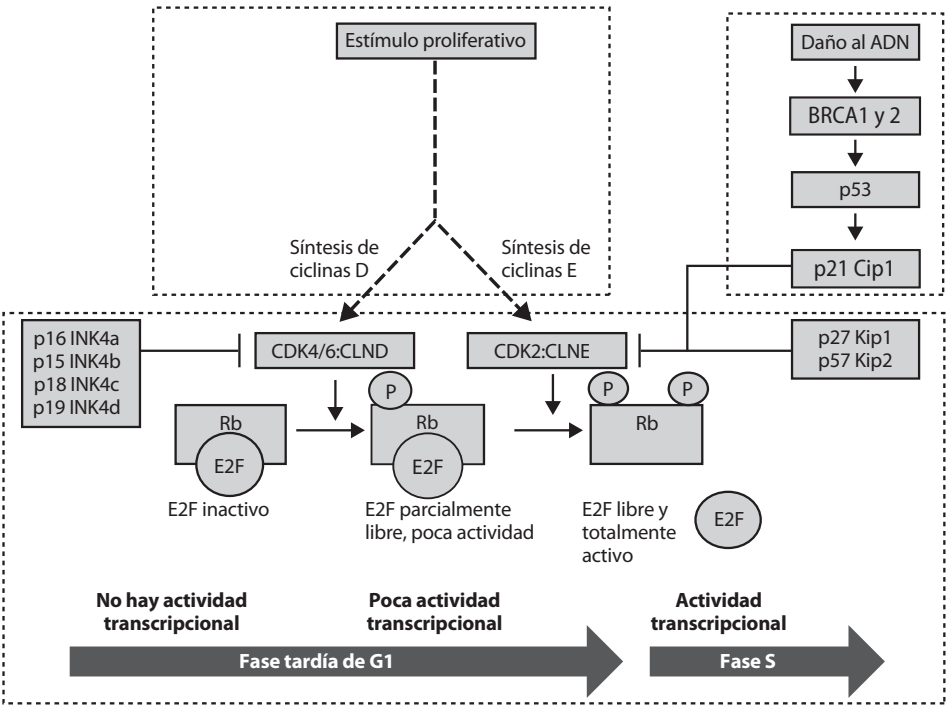


Figura 9-10. Genes supresores de tumores en el control del ciclo celular. El esquema muestra tres bloques (línea punteada) separando los procesos de transducción de estímulos proliferativos (cuadro central), su conexión con las CDKs que regulan el paso de la fase G1 a la fase S (cuadro inferior) y su relación con los procesos de reparación del DNA (cuadro arriba a la derecha). Durante G1 temprana, las proteínas de la familia Rb mantienen unido e inactivo al factor del inicio de la transcripción E2F. Los estímulos proliferativos activan los complejos de cinasa dependientes de ciclinas que fosforilan a la proteína Rb en dos etapas consecutivas, indicadas por las letras P dentro de círculos. Estas fosforilaciones favorecen la liberación de E2F, que así pasa a un estado activo. Los complejos de cinasas dependientes de ciclinas son regulados de forma negativa por inhibidores de las familias INK4, Cip y Kip. Sólo p21 se expresa en respuesta al daño al DNA, gracias a la vía de señalización BRCA/p53.

Factor de transcripción p53

Un síndrome autosómico dominante asociado de manera clara a mutaciones con pérdida de función de un gen supresor de tumores es el síndrome de Li-Fraumeni. En este caso, está involucrado el gen p53, que codifica para un factor de transcripción formado por cuatro subunidades idénticas derivadas de la expresión de los dos alelos. Las mutaciones que ocasionan la pérdida de función se presentan en el dominio que le permite unirse al DNA en la región de control de sus genes blancos. Estas mutaciones suelen generar proteí-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nas completas, pero que no pueden unirse a las secuencias que reconoces en las regiones reguladoras.

Por lo general, el factor de transcripción p53 se activa en respuesta al daño al DNA y promueve, entre otros, la producción de la proteína p21 de la familia Cip, que inhibe a las cinasas dependientes de ciclinas (CDKs) que fosforilan a Rb (figura 9-10). Su función es esencial para mantener una replicación libre de errores, ya que frena el paso de G1 a S, lo cual da tiempo para reparar el daño al DNA. Una vez que acaba el daño, la actividad de p53 desaparece y también la del inhibidor p21; esto permite que el ciclo celular continúe. La pérdida de función de p53 tiene un efecto catastrófico para el mantenimiento de un genoma libre de errores, pues no sólo permite la replicación de un DNA con mutaciones sino que favorece que estas mutaciones pasen a la progenie de la célula que carece de la función de p53. Este proceso se repite tantas veces como las células sin p53 se dividan, aumentando la probabilidad de acumular más daños en la población de células tumorales. El efecto de las mutaciones en p53 es dominante, porque forma un tetrámero con todas las subunidades idénticas. Esto quiere decir que si un alelo produce proteínas que no se pueden unir al DNA, se forman cinco tipos de tetrámeros: normales, con las cuatro subunidades funcionales, y complejos con una, dos, tres o las cuatro subunidades deficientes, cada una en una proporción de 20%. Esto quiere decir que la célula con un alelo afectado sólo tiene un poco más del 20% de la función normal de freno del ciclo celular.

La pérdida total de función de p53 se asocia con el inicio de la fase de progresión, pues permite la aparición de una gran cantidad de mutaciones. Esta situación se agrava si la célula ya tiene mutaciones en oncogenes que de manera continua activan el ciclo celular. El gen supresor de tumores p53 está mutado en más del 50% de los tumores humanos de cualquier tipo y es un marcador genético de mal pronóstico. Además de p21 existen otras seis proteínas subdivididas en dos familias (Cip y Kip), que también sirven como inhibidores de CDKs. Mutaciones con pérdida de función de estos otros inhibidores también se asocian con la progresión tumoral, al tener un efecto equivalente a la pérdida de función de p53.

BRCA1 y BRCA2

Otro síndrome autosómico dominante es el familiar de cáncer de mama y de ovario. El mapeo de los genes responsables de estas formas de cáncer llevó a la identificación de dos genes denominados BRCA 1 y 2 (*Breast Cancer Associated*). Dichos genes codifican para proteínas que participan en el proceso de transmisión de las señales que detectan daño en el DNA y su función se requiere para activar a p53 (figura 9-10).

La identificación de las pacientes con cáncer de mama con mutaciones en BRCA1 es de gran importancia, porque a diferencia del síndrome de Li-Fraumeni, muy infrecuente, se estima que hasta el 10% de las mujeres con cáncer de mama es portadora de estas mutaciones en células germinales. Ello implica que sus descendientes pueden ser portadores de las mutaciones que inactivan a BRCA1, y por tanto es un área para el consejo genético y el seguimiento oncológico de las hijas de mujeres con mutaciones carcinogénicas en este gen.

ASPECTOS CLÍNICOS

Hay varios indicadores clínicos que relacionan las enfermedades malignas con factores genéticos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

PÉRDIDA DE HETEROCIGOSIDAD

El fenómeno de pérdida de heterocigosidad se ha observado en padecimientos malignos, como el tumor de Wilms, la neurofibromatosis y la poliposis familiar múltiple, listados en la figura 9-11. En los dos últimos, el proceso maligno va precedido de un tumor benigno: neurofibromas y poliposis, cuyas células son heterocigotas para la mutación del gen supresor de tumores; se requiere, para que haya transformación maligna, que el alelo normal sufra mutación. En otros tumores malignos considerados comunes, como el de colon y el de mama, hay evidencia de que también participan en forma similar otros genes supresores de tumores.

CÁNCER Y HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Existe una serie de padecimientos poco frecuentes en los que el proceso maligno se hereda de manera autosómica dominante (figura 9-11), sin embargo la frecuencia con la que aparecen los procesos malignos depende de la enfermedad en cuestión. En la poliposis familiar del colon, cuando los pólipos aparecen en la juventud, se tiene la certeza de que siempre se malignizan y se recomienda la extirpación del colon antes de que esto ocurra. En cambio, en la exostosis hereditaria múltiple y en la neurofibromatosis tipo I, sólo algunos de los pacientes desarrollan cáncer, aunque con una frecuencia superior a la de la población en general.

Autosómicas dominantes	
Polipoisi familiar	Neurofibromatosis Tipo 1
Síndrome de Gardner	Retinoblastoma
Exostosis múltiple hereditaria	Síndrome de von Hippel-Lindau
Feocromocitoma	Esclerosis tuberosa
Síndrome de Peutz-Jeghers	Adenomatosis endócrina múltiple
Tumor de Wilms	Sarcoma de Kaposi
Melanoma maligno: a) cutáneo	Carcinoma tiroideo nodular
b) intraocular	con producción de amiloide

Autosómicas recesivas	
Xeroderma pigmentosa	Ataxia telangiectasia
Síndrome de Bloom	Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de Fanconi	

Figura 9-11. Algunas enfermedades autosómicas dominantes y autosómicas recesivas en las que existe marcado aumento en la frecuencia de neoplasias malignas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

De todos estos tipos de enfermedades existen también formas no hereditarias o esporádicas. La diferencia entre ambos tipos de presentaciones del cáncer se ha explicado con la hipótesis de que se requieren dos mutaciones para transformar una célula normal en una cancerosa. La primera de estas mutaciones puede ser pre-cigótica o post-cigótica (somática ambiental), mientras que la segunda siempre es somática. Las células normales que sufren la primera mutación adquieren un fenotipo intermedio pre-canceroso y con la segunda toman el fenotipo maligno. El número de células pre-cancerosas en un tejido cualquiera por lo normal es muy bajo, ya que la frecuencia de las mutaciones somáticas es también reducida, excepto en los individuos portadores de un gen que predisponga al cáncer, como el retinoblastoma. En este caso, todas las células del tejido "blanco" (como la retina) expresan el fenotipo intermedio precanceroso. El modelo del "segundo evento o mutación" predice que los individuos en quienes la primera mutación es heredada podrían desarrollar más de un tumor en el mismo tejido, que puede presentarse en el tejido contralateral y además se presenta a una edad más temprana que las formas esporádicas. El retinoblastoma sigue de manera exacta este comportamiento en sus formas unilateral (esporádico) y bilateral (hereditaria). El primero suele transmitirse como autosómico dominante, mientras que el unilateral es esporádico en 90% de los casos. En el bilateral, la edad promedio en que se manifiesta es menor que en el unilateral y en el primero hay en promedio tres tumores en la retina, mientras que en el unilateral el tumor es único.

SÍNDROME DE CÁNCER FAMILIAR

Los cánceres considerados comunes, como el de mama y el de colon, son la mayor parte de las veces esporádicos, pero en las familias en que hay varios miembros afectados se heredan a veces como autosómicos dominantes. En algunas ocasiones la tendencia familiar al cáncer es específica para un tejido, mientras que en otras familias hay diferentes tipos de neoplasias que afectan distintos tejidos; a esta última situación se le denomina síndrome de cáncer familiar. Lo típico de este síndrome es: 1) las neoplasias afectan diferentes tejidos en los miembros de la familia; 2) los tumores aparecen a menor edad que la habitual; 3) los tumores son multicéntricos y si el órgano afectado es par, con frecuencia son bilaterales; 4) los afectados desarrollan varios tumores primarios con más frecuencia que la población general; 5) el análisis de los árboles genealógicos sugiere herencia autosómica dominante con penetrancia cercana al 60%.

Herencia autosómica recesiva

Hay algunas enfermedades malignas autosómicas recesivas (figura 9-11) en las que hay "inestabilidad cromosómica", es decir, la frecuencia de rompimientos cromosómicos y de intercambio de cromátides hermanas está aumentada. En algunos hay, además, deficiencias inmunitarias diversas o se encuentran alterados los mecanismos de reparación del DNA. Todos estos padecimientos tienen como denominador común que los afectados presentan diversos procesos malignos, como neoplasias de piel, linfomas y leucemia aguda, con frecuencia muy superior a la observada en la población general.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS Y CÁNCER

Se ha visto que la frecuencia de tumores malignos es más elevada en individuos que tienen ciertos padecimientos genéticos constitucionales. En el síndrome de Down, por ejemplo, la aparición de la leucemia aguda es de 10 a 20 veces mayor que en la población general, y algo similar ocurre en la trisomía 13 y en el síndrome de Klinefelter. En este último, además, la frecuencia de tumores mamarios es también 19 veces mayor que en los individuos que no padecen de este síndrome, y aún mayor en mosaicos 47, XXY. En la trisomía 18 hay una mayor tasa de tumores de Wilms y en los individuos con disgenesia gonadal mixta con cariotipo 45,X/46,XY, la frecuencia del gonadoblastoma es muy elevada.

COROLARIO

Se puede decir que el conocimiento de los cambios moleculares que contribuyen a la formación de las enfermedades neoplásicas malignas ayuda a la medicina cuando menos en tres aspectos: 1) clasificar los tumores con mayor precisión tanto desde el punto de vista del diagnóstico como del pronóstico, lo que ha comenzado a servir en la elección de mejores medidas terapéuticas; 2) la creación de métodos sencillos para predecir riesgos en el desarrollo del cáncer; y 3) identificar los productos codificantes por los oncogenes y genes supresores de tumores, así como sus funciones en el control de la proliferación y la reparación del DNA, para con ello diseñar estrategias terapéuticas más eficaces.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 10

Prevención y tratamiento de las enfermedades hereditarias

ASESORAMIENTO GENÉTICO

El asesoramiento genético, también llamado consejo genético, consiste en proporcionar información sobre el riesgo de que ocurra o se repita una enfermedad genética en una familia. Las personas que consultan suelen ser parientes más o menos cercanos de individuos con enfermedades hereditarias, que al planear la familia se preocupan por la posibilidad de tener hijos afectados. La función del genetista es informar con la mayor exactitud sobre lo que se le pregunta y no tomar decisiones sobre la conducta que deben seguir los consultantes. ¡La decisión es prerrogativa de quienes consultan y no del médico!

Para proporcionar asesoramiento genético adecuado es necesario: 1) contar con el diagnóstico preciso de la enfermedad; 2) conocer el mecanismo de herencia del padecimiento basándose tanto en los antecedentes de la literatura como en el árbol genealógico de la familia; 3) que al comunicar el riesgo al interesado entienda con claridad en qué consiste ese peligro, y 4) registrar cada caso para evaluar, a corto y a largo plazos, el resultado que ha dado el asesoramiento.

La experiencia ha demostrado que en las decisiones que toman los interesados no intervienen de forma exclusiva los aspectos médicos, sino que influyen también de manera importante otros factores culturales, emocionales, familiares, económicos, legales, sociales, religiosos, etc.

Un ejemplo hipotético: una mujer de 45 años de edad con cuatro hijos sanos y un embarazo de un mes de evolución solicita asesoramiento genético. Ella ha leído que las mujeres de esa edad tienen mayor probabilidad de tener un hijo con síndrome de Down que las más jóvenes y quiere saber de forma puntual cuál es el riesgo. El genetista le informa que el riesgo es de 3%, mucho más elevado que si tuviera 24 años, en que sería de alrededor de 0.07%. Por tratarse de una mujer con cierto interés, ha sido fácil, de manera relativa, establecer una buena comunicación con ella y es muy probable que haya entendido la magnitud del

riesgo. Sin embargo, su decisión puede depender de algunas consideraciones: a) si tiene cuatro hijos sanos y piensa que el tener un hijo con síndrome de Down representará una carga emocional y económica excesivas para la familia, puede que decida interrumpir el embarazo; b) si se tratara del primer embarazo, aunque el riesgo sea el mismo y le parezca alto, podría decidir que continúa el embarazo tanto por el deseo de tener un hijo como por su edad avanzada, ya que no tendrá muchas posibilidades de volverse a embarazar y, de ser así, el riesgo sería el mismo o aún más alto; c) si esa mujer vive en México en un estado donde sea ilegal el aborto y quiere abortar, tendrá dificultades para llevar a cabo su decisión, lo que puede obligarla, si su situación económica lo permite, a ir a un estado donde el aborto sea legal o al extranjero, para interrumpir el embarazo, y d) si sus convicciones le impiden aceptar el aborto, entonces, con independencia de cualquier consideración en relación con el número de hijos sanos, los problemas económicos, etc., lo más seguro es que decidirá no interrumpir el embarazo.

Hay que hacer hincapié en que en el ejemplo anterior, el genetista sólo debe informar a la mujer lo que ésta quiera y deba saber, pero la decisión es de ella. En la práctica, las decisiones casi siempre son de la pareja y no de uno solo de los cónyuges.

Los riesgos de que una enfermedad genética se presente o se repita dependen de la forma en que se hereda.

RIESGOS EN LAS ENFERMEDADES MENDELIANAS SIMPLES

Enfermedades autosómicas dominantes

Es común que los consultantes sean los hermanos o los padres del sujeto afectado, al querer saber qué riesgo tienen de transmitir el padecimiento. En general, si el que consulta no tiene la enfermedad, no la puede transmitir, pero un sujeto afectado tiene un 50% de posibilidades de tener un hijo afectado y un 50% de que sea sano. Hay que recordar que en las enfermedades autosómicas dominantes, el gen anormal se expresa en el estado heterocigoto y, por tanto, un individuo enfermo transmitirá, en promedio, la mitad de las veces el gen anormal y en la otra mitad, el normal. El único miembro de esa familia que puede transmitir la enfermedad es el paciente, y cada uno de los hijos tiene un riesgo de 50% de estar afectado. En las enfermedades autosómicas dominantes, como el gen anormal se encuentra en alguno de los autosomas, la frecuencia del padecimiento es igual en hombres y en mujeres.

Aun cuando lo habitual es que uno de los progenitores de un sujeto afectado también lo esté, hay excepciones a la regla y puede haber personas con enfermedades dominantes con ambos padres sanos. Una de las explicaciones para esta situación es que el paciente tenga una mutación *de novo*, o sea que en alguno de los gametos que lo formaron, ya sea el óvulo o el espermatozoide, haya ocurrido la mutación que generó el padecimiento. En este caso, el riesgo de que alguno de sus hermanos tenga la enfermedad es de cero, ya que las mutaciones *de novo* son poco frecuentes. Otra explicación es que alguno de los progenitores clínicamente sanos fuese portador de un mosaicismo en las gónadas; es decir, algunas de las células germinales presentarían la mutación y otras no. En este caso existe un riesgo empírico bajo de un 1% de que alguno de los hermanos repita la misma enfermedad. Una tercera explicación es que se trate de una enfermedad producida por un gen con

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

"penetrancia incompleta", en la que no todos los individuos con el gen anormal expresan la enfermedad; así, un individuo portador de una mutación autosómica dominante podría no expresar la enfermedad pero sí transmitirla a su descendencia. Algunos ejemplos de enfermedades con penetrancia incompleta son la otosclerosis de inicio tardío, la exostosis hereditaria múltiple o algunas mutaciones de la enfermedad de Parkinson.

En otro escenario diferente, dos personas con un mismo padecimiento autosómico dominante pueden decidir tener un hijo; en ese caso, la posibilidad de tener un hijo heterocigoto afectado igual que ellos es del 50%, 25% de tener un hijo afectado de gravedad al ser homocigoto para la mutación, y sólo un 25% de tener un hijo homocigoto sano.

Enfermedades autosómicas recesivas

Por lo general, la consulta la hace una pareja que ha tenido un hijo afectado. Este solo hecho identifica de manera automática a los padres como heterocigotos; el riesgo de que cada nuevo hijo de esta pareja esté afectado es del 25% y de 75% de ser clínicamente sano, ya sea homocigoto normal o heterocigoto como sus progenitores. Un individuo enfermo homocigoto para la mutación sólo tiene riesgo de tener hijos afectados si su cónyuge fuese portador o portadora heterocigota para el mismo gen, pero si no es así, toda su descendencia sería heterocigota portadora sana. Por otro lado, un hermano sano de un sujeto afectado, para tener a su vez hijos enfermos tendría que: 1) ser heterocigoto para el gen anormal y 2) que su cónyuge fuera también heterocigoto portador del mismo gen, lo cual es muy poco probable, a menos que haya consanguinidad en la pareja. De la misma manera que para las enfermedades autosómicas dominantes, la frecuencia de este tipo de trastornos es igual en el varón y en la mujer.

Enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X

De forma habitual, la consultante es la madre de un paciente que quiere saber cuál es la posibilidad de tener hijos enfermos. A veces es la hermana del enfermo que piensa casarse y desea conocer cuál es el riesgo de tener hijos afectados. En la primera situación, salvo que el caso índice sea una mutación *de novo*, un hijo enfermo identifica a la madre como portadora de un gen anormal. Como en cualquier otra mujer, la posibilidad de tener un hijo o una hija es de 50%; si es hijo, la probabilidad de que esté enfermo es también del 50%, por lo que el riesgo global se calcula multiplicando entre sí las dos probabilidades, o sea ½ x ½ = ¼ es decir 25%. En el segundo caso, en el que la consultante es la hermana, si ésta es homocigota normal, no puede transmitir la enfermedad, pero si es heterocigota tiene el mismo riesgo que la madre, es decir, cada uno de sus descendientes tiene 25% de posibilidades de estar enfermo. En el pasado reciente no era fácil saber si una mujer era heterocigota normal o portadora antes de tener un hijo afectado, lo que ha cambiado con el advenimiento de las técnicas moleculares. En este tipo de herencia, como el gen anormal se encuentra en el cromosoma X, de hecho todos los afectados son del sexo masculino; es excepcional encontrar una mujer enferma.

Enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X

En esta forma de herencia, las mujeres están afectadas de forma leve, mientras que los varones se encuentran mucho más afectados. Al igual que en la forma recesiva, suele ser

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

la madre de un paciente la que quiere conocer sus riesgos; en ese caso, el riesgo para la descendencia de una mujer portadora es del 50% de la descendencia femenina y del 50% de la descendencia masculina.

RIESGOS EN LAS ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES

El término multifactorial se usa con frecuencia para describir las bases genéticas presentes en la gran mayoría de los padecimientos comunes, en donde no hay un claro patrón mendeliano. Esto aplica no sólo a los defectos congénitos más comunes, como los defectos de cierre del tubo neural o la mayor parte de las cardiopatías congénitas, sino también a padecimientos crónicos frecuentes, como diabetes, hipertensión o algunos cánceres. Las "reglas generales" de la herencia multifactorial, que influyen en la predicción del riesgo y en el asesoramiento genético, se refieren a que: a) existe un riesgo mayor mientras más cercano sea el parentesco con el afectado; b) el riesgo de recurrencia depende de la incidencia del padecimiento; c) cuando hay un sexo más afectado, el riesgo es mayor para los parientes de un individuo del sexo aquejado con menor frecuencia; d) el riesgo es mayor entre peor sea el padecimiento, y e) a mayor número de familiares afectados, el riesgo se eleva.

Por lo general, el riesgo de que se repita este tipo de malformaciones en los hermanos de los sujetos afectados o en sus hijos no es mayor de 5%, lo que es muy inferior al riesgo de las enfermedades mendelianas simples; sin embargo, en cada caso deberá definirse en específico el riesgo; por ejemplo, en la estenosis pilórica (que afecta con mayor frecuencia a varones), el riesgo para hermanos de un caso índice masculino es de 3.8%, pero si el caso índice es femenino, el riesgo es de 9.2%.

RIESGOS EN LOS SÍNDROMES CROMOSÓMICOS

La mayor parte de las veces, las cromosomopatías son esporádicas y el riesgo de repetición en las familias es muy bajo. Por lo que se refiere al síndrome de Down por trisomía 21 regular, que es la forma más frecuente, el peligro de ocurrencia está en relación con la edad materna (cuadro 10-1).

Cuando la anormalidad cromosómica se debe a una translocación y alguno de los progenitores es portador balanceado de la misma, el riesgo es elevado. Para volver al ejemplo del síndrome de Down, si la madre es portadora de una translocación balanceada entre el cromosoma 21 y el 14, el riesgo teórico de repetición es de 33%. En efecto, en ese caso se pueden producir seis tipos de cigotos (figura 10-1) de los cuales tres no son viables y de los otros, uno de cada tres tendría trisomía 21. La experiencia ha mostrado, sin embargo, que el riesgo real es de 10% cuando la mujer es la portadora y sólo del 2.5% cuando es el hombre. Quizá se debe a que los gametos desbalanceados no son tan capaces para la fertilización como los normales.

En las translocaciones recíprocas que resultan del intercambio recíproco entre dos cromosomas, los individuos portadores son sanos, pero pueden generar gametos con desbalances genéticos durante la meiosis. En general se acepta que el riesgo de recurrencia de una anormalidad desbalanceada es muy bajo si ninguno de los padres es portador de la translocación balanceada (ver detalles en capítulo 7).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 10-1. Relación entre la edad materna y la prevalencia del síndrome de Down

Edad materna	Prevalencia por 1 000 nacimientos	Riesgo al nacimiento
15	0.66	1/1515
16	0.66	1/1515
17	0.66	1/1515
18	0.67	1/1492
19	0.67	1/1492
20	0.68	1/1470
21	0.68	1/1470
22	0.69	1/1449
23	0.71	1/1408
24	0.72	1/1389
25	0.75	1/1333
26	0.78	1/1282
27	0.82	1/1220
28	0.88	1/1136
29	0.96	1/1042
30	1.07	1/935
31	1.22	1/820
32	1.44	1/694
33	1.75	1/571
34	2.19	1/457
35	2.83	1/353
36	3.74	1/267
37	5.01	1/200
38	6.72	1/149
39	8.93	1/112
40	11.64	1/86
41	14.77	1/68
42	18.17	1/55
43	21.65	1/46
44	25.01	1/40
45 >	28.12 a 41.23	1/36 a 1/24

Si un individuo afectado tiene un rearreglo balanceado en apariencia, debe investigarse a otros miembros de la familia para saber si hay personas sanas con la misma "anormalidad".

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

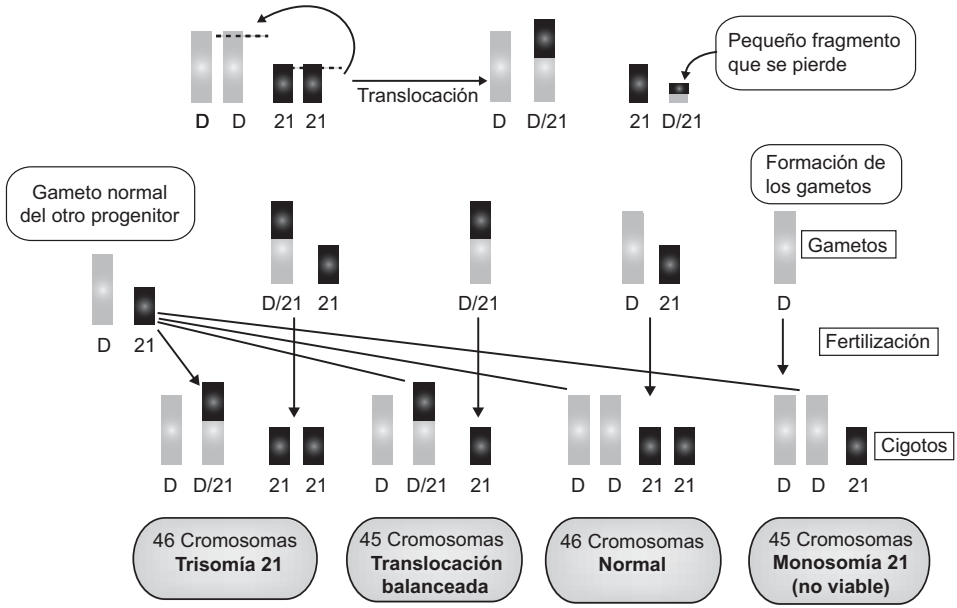


Figura 10-1. Estructura cromosómica en los hijos de un portador de una translocación balanceada 14/21. Hay cuatro posibles cigotos, pero el monosómico 21 no es viable, por lo que la frecuencia teórica de cada uno de los otros tres es de 33%.

RIESGOS EN LOS MATRIMONIOS CONSANGUÍNEOS

Uno de los motivos de relativa frecuencia de consulta es el de las parejas consanguíneas, que quieren saber cuál es el riesgo de tener hijos con problemas hereditarios.

Estas parejas pueden dividirse en dos grandes grupos. Aquellas en que la historia familiar no pone de manifiesto la existencia de parientes con problemas hereditarios, en particular con enfermedades recesivas, y las que sí tienen dichos antecedentes. En este último grupo el riesgo es alto debido a que si existe un gen recesivo anormal en la familia, la posibilidad de que ambos miembros de la pareja lo tengan (heterocigotos) es mayor que en la población general. Véase, por ejemplo, el árbol genealógico de la figura 10-2, en el que el hermano sano (III-2) forma pareja con la prima hermana. La posibilidad de que él sea heterocigoto es de 2/3 (II-1 y II-2 son heterocigotos) y como la proporción de genes en común entre primos hermanos es de 12.5%; la posibilidad de que la prima hermana (III-3) sea también heterocigota es de 1/8, y si ambos son portadores, la probabilidad de tener un hijo enfermo (homocigoto anormal) es de ¼. Si se multiplican las tres probabilidades individuales se tiene: 2/3 x 1/8 x ¼ = 2/96 = 1/48, o sea que hay un riesgo algo mayor de 2% de tener hijos anormales. Si esta misma persona se casara con alguien de la población general, en lugar de hacerlo con su prima hermana, y si la frecuencia de portadores para la fenilcetonuria en la población general fuera de 1/100, entonces 2/3 x 1/100 x ¼ = 2/1200 = 1/600, es decir, el riesgo sería 12 veces menor.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

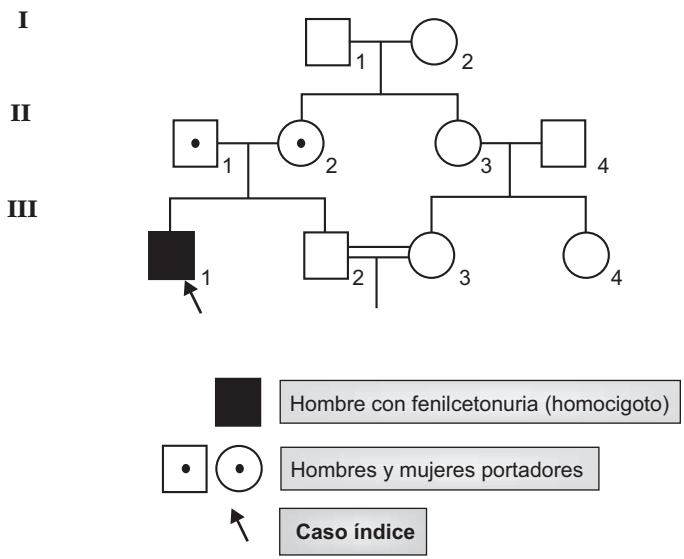


Figura 10-2. Árbol genealógico de un matrimonio entre primos hermanos (III-2 y III-3), en el que el varón es hermano de un individuo con fenilcetonuria. La probabilidad de que III-2 y III-3 sean heterocigotos.

Cuando no se sabe si existe un gen anormal en una familia de un futuro matrimonio consanguíneo, es esencial definir el grado de consanguinidad para poder precisar los riesgos. Los parientes en primer grado (hermanos, padre-hijo) comparten ½ de sus genes. Los familiares en segundo grado (medios hermanos, dobles primos hermanos, tía-sobrino) comparten ¼ de sus genes, y familiares en tercer grado (primos hermanos) comparten 1/8 de sus genes. La razón más frecuente de solicitud de asesoramiento genético es el matrimonio entre primos hermanos y en ellos se calcula un incremento sobre el riesgo de la población general de un 3% de mortalidad y malformaciones graves, como resultado de la consanguinidad. Para fines prácticos, el riesgo de 3% corresponde a matrimonios entre primos hermanos o entre tío(a) y sobrina(o). En el caso de que el parentesco entre los futuros cónyuges sea más lejano, el riesgo es menor.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El objetivo del diagnóstico prenatal es conocer el estado de salud fetal con la mayor precisión posible, con ello se podrán tomar decisiones mejor informadas en cuanto al manejo fetal prenatal, el periodo perinatal y el tratamiento neonatal. En ocasiones, el diagnóstico prenatal

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 10-2. Métodos para el diagnóstico prenatal	
No invasivos	**Invasivos**
Tamiz prenatal	Amniocentesis
Ultrasonido	Biopsia de vellosidades coriales
Resonancia magnética nuclear	Cordocentesis
Ácidos nucleicos en sangre materna	Biopsia de tejidos fetales

enfrenta a la pareja a la posibilidad de interrumpir el embarazo y es por ello que se ha situado en el centro de una intensa discusión desde el punto de vista social, legal y ético.

Desde hace más de 40 años se empezaron a desarrollar distintos procedimientos para diagnosticar enfermedades hereditarias cuando el feto está todavía dentro del útero, los más utilizados en la actualidad se mencionan en el cuadro 10-2.

MÉTODOS NO INVASIVOS

Tamiz prenatal

En 1981, los ingleses observaron que una proteína fetal llamada α-fetoproteína (AFP) estaba elevada en la sangre de mujeres cuyo feto tenía anencefalia; este hallazgo motivó un programa nacional para la detección prenatal de anencefalia y defectos abiertos del tubo neural.

Los defectos abiertos del tubo neural han disminuido de manera global, tal vez debido (por lo menos en parte) a una mejor nutrición de la población y a la difusión cada vez mayor del uso de ácido fólico desde antes de iniciar el embarazo. En México, la prevalencia de la anencefalia disminuyó de 1 en 600 (1995) a 1 de cada 1 800 nacimientos (de 2002 a 2006) y para espina bífida disminuyó de 1 en 1 123 a 1 en 1 400 en los mismos periodos. Cuando la pareja ya ha tenido un hijo afectado, la posibilidad de que se repita es de un 3%; para disminuir este riesgo se debe indicar la ingestión de 5 mg diarios de ácido fólico tres meses antes y tres meses después de la concepción.

Durante el desarrollo del programa inglés para la detección de defectos abiertos del tubo neural, se observó que cuando el feto tenía síndrome de Down, la AFP en sangre materna estaba disminuida. Tales hallazgos despertaron un gran interés en la búsqueda de marcadores séricos de enfermedad fetal. Desde entonces, muchas sustancias se han estudiado y se siguen estudiando, en el afán de poder detectar cada vez con mayor precisión a las mujeres con riesgo elevado de tener un feto enfermo. En la actualidad, se considera que la mejor combinación para la detección de riesgo de síndrome de Down en el segundo trimestre es el llamado cuádruple marcador. Esta prueba consiste en medir en el suero materno cuatro sustancias: alfafetoproteína, gonadotrofina coriónica total, estriol libre e inhibina A. Dependiendo de los niveles detectados y con ayuda de un programa informático (*software*) específico, se puede estimar el riesgo no sólo de síndrome de Down, sino también de otras condiciones, como anencefalia y otros defectos abiertos del tubo neural, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, que cursa con niveles de estriol muy bajos e incluso riesgo para preeclampsia.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Durante el primer trimestre se utiliza la medición de dos sustancias en suero materno, que son la PAPP-A (proteína polipeptídica A asociada con el embarazo) y la sub-unidad beta de la gonadotrofina coriónica. Estas sustancias, por sí solas, tienen una capacidad de detección (índice de detección) de riesgo de síndrome de Down muy baja, por lo que en forma aislada no deben utilizarse, sin embargo, cuando usan con dos datos obtenidos por ultrasonido, que son la translucencia nucal (se describe más adelante en este capítulo) y la longitud cráneo cauda, se obtiene la mejor combinación para el primer trimestre. De manera reciente se ha agregado a lo anterior el dato de presencia o ausencia de hueso nasal, con lo que el índice de detección mejora de forma considerable.

Ultrasonido

Es un procedimiento por completo seguro para la madre y el feto, que permite ver muchas de las malformaciones congénitas. Uno de los marcadores ultrasonográficos más importantes en la detección de enfermedad fetal es la llamada translucencia nucal (TN), que se refiere a la presencia de líquido subcutáneo en la parte posterior del cuello, entre la piel y el tejido subyacente. La TN se mide entre la semana 11 y 13 con seis días; su valor se relaciona con la longitud cráneo cauda del feto, y con ayuda de un programa de cómputo se puede establecer el riesgo de síndrome de Down y de otras enfermedades fetales. En el segundo trimestre, el ultrasonido y sus variantes, como el doppler y la ecocardiografía entre otras, permite detectar una gran cantidad y variedad de anomalías congénitas. Por otro lado, el ultrasonido es indispensable para efectuar cualquiera de los procedimientos invasivos que se describen más adelante.

Radiología

La toma de placas simples se ha utilizado de manera muy limitada, en especial en el estudio de anomalías esqueléticas; sin embargo, el ultrasonido ha desplazado este método y en la actualidad es excepcional su aplicación.

Resonancia magnética nuclear

Si bien el ultrasonido se considera el método ideal de estudio de las malformaciones congénitas, el desarrollo tecnológico en imagen, en particular con la resonancia magnética nuclear (RMN), ha dado lugar a la aparición de nuevas secuencias rápidas, donde el movimiento fetal no interfiere de forma significativa con la obtención de imágenes. En la figura 10-3 se observa una resonancia magnética nuclear practicada a un feto de 18 semanas de gestación, con un meningocele occipital, donde puede demostrarse la ausencia de tejido cerebral en la lesión, lo cual se relaciona con un buen pronóstico para la vida y la función. La RMN puede aportar información adicional al ultrasonido, que puede influir en el manejo de algunos pacientes, en particular los casos de oligohidramnios severo, donde el ultrasonido se encuentra muy limitado.

Células fetales en sangre materna

Durante el curso de un embarazo normal ocurre el tránsito de células de la madre al feto y del feto a la madre. Esto último abrió las expectativas de llegar a obtener el diagnóstico

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

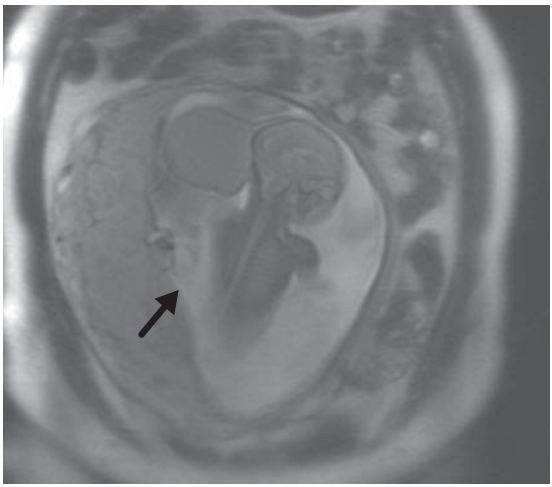


Figura 10-3. Resonancia magnética nuclear, donde se observa un feto con meningocele occipital (flecha).

fetal a partir de células localizadas en la sangre materna con la suficiente certeza como para ya no requerir de pruebas invasivas, evitando con ello el riesgo de pérdida del embarazo. Las investigaciones en este sentido no han dado los resultados esperados en cuanto al potencial diagnóstico, debido en parte a un fenómeno sorprendente que se conoció con mayor precisión a partir de estas investigaciones y que se denominó microquimerismo. El microquimerismo se refiere a la presencia de un pequeño número de células de un individuo (el feto), viviendo hasta por decenios en otro individuo (la madre). Lo mismo puede ocurrir en el sentido inverso. El hecho de que las células fetales persistan tanto tiempo en la madre, hace que en mujeres que han tenido varios embarazos, las células aisladas del embarazo en estudio puedan corresponder a fetos de embarazos anteriores. Si bien esta metodología no ha tenido el éxito esperado en el diagnóstico prenatal, ha abierto un campo fascinante de la investigación en campos diversos, como preeclampsia, enfermedades autoinmunes o los efectos a largo plazo del microquimerismo materno-fetal.

Ácidos nucleicos fetales libres en sangre materna

DNA fetal libre

El descubrimiento en 1997 de la presencia de ácidos nucleares fetales libres de células en la sangre materna abrió nuevas posibilidades al diagnóstico prenatal no invasivo; sin embargo, el hecho de que el DNA fetal representa sólo una pequeña fracción (de 3 a 6%) dentro de la gran cantidad de DNA libre proveniente de la propia mujer embarazada, aislarlo ha representado un gran reto. Las herramientas moleculares modernas han permi-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tido mejores abordajes y resultados más específicos; por ejemplo, cromosomas completos seleccionados, que suelen ser el 13, 18, 21, XX, XY y monosomía X, sin necesidad de separar el DNA materno del fetal, ya que se lleva a cabo una "normalización" de los valores cromosómicos (*NCVs, normalized chromosome values*) para establecer cuáles fetos están afectados y cuáles no lo están, para cada una de las trisomías o monosomía. Los resultados muestran una alta sensibilidad para la detección de trisomías 13, 18 y 21, incluyendo algunos casos de mosaicismo y translocación. Esta metodología tiene un futuro promisorio a corto plazo en el diagnóstico no invasivo y de certeza de aneuploidías fetales.

RNA fetal libre

Se sabe que algunos RNA pequeños (microRNAs) provenientes de placenta pueden ser identificados en el plasma materno; aun cuando el conocimiento sobre estas moléculas es incipiente, existen algunos estudios en los que es posible relacionar la presencia de varios complejos de microRNAs con patología materna, como la preeclampsia. Su utilidad clínica aún está por definirse.

MÉTODOS INVASIVOS

Con los métodos invasivos es posible obtener células fetales completas y vivas que pueden ser utilizadas para cultivo celular, análisis bioquímico y/o análisis del DNA. Los métodos invasivos implican el riesgo de pérdida fetal, por lo que siempre debe haber un asesoramiento genético y un consentimiento informado para su realización. El estudio más común sigue siendo el cariotipo fetal, sin embargo el desarrollo tecnológico actual ha abierto la posibilidad de aplicar muy diversas técnicas, que se utilizarán dependiendo de la patología que se pretenda diagnosticar.

En los estudios moleculares para fines de diagnóstico prenatal se puede recurrir al análisis directo del gen o al análisis indirecto del gen mediante estudios de ligamento con algún marcador genético.

Análisis directo del gen

La anemia de células falciformes es un padecimiento que ocurre cuando un individuo es homocigoto para un gen anormal, que afecta a las cadenas β de la hemoglobina (Hb). La diferencia (cuadro 10-3) entre la secuencia de aminoácidos de cada β de Hb S y de Hb A es que la primera en la posición 6 tiene valina en lugar de ácido glutámico. En el mismo cuadro se muestran los aminoácidos que ocupan las posiciones 5 y 7 de dicha cadena, así como los codones respectivos. En el caso de la Hb A, se encuadra la secuencia CCTGAGG, que es reconocida por la enzima de restricción MstII, la que no identifica este sitio en la Hb S, porque la quinta base es timina (T) en lugar de adenina (A). Además, hay otras dos secuencias CCTGAGG en este gen, una situada a 1.15 kb hacia el lado 5´ y otra a 0.2 kb hacia el lado 3´. Lo anterior permite diferenciar con facilidad a los individuos homocigotos para el gen normal de los heterocigotos y de los homocigotos para el gen de la Hb S. En efecto, los homocigotos normales tendrán dos fragmentos, uno de 1.15 kb y el otro de 0.2 kg; los heterocigotos tendrán tres fragmentos, dos iguales a los del homocigoto

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 10-3. Diagnóstico prenatal de la hemoglobina S

	Posición en la cadena β		
	5	**6**	**7**
Hemoglobina A:			
Codones	CCT	GAG	GAG
Aminoácidos	Prolina	**Ácido glutámico**	Ácido glutámico
Hemoglobina S:			
Codones	CCT	CTG	GAG
.minoácidos	Prolina	**Valina**	Ácido glutámico

La secuencia CCTAGG (HbA) es reconocida por la enzima MstII, que rompe el DNA en este sitio. Esto no ocurre en el caso de los HbS, porque la quinta base es T en lugar de A.

normal, que corresponden al gen normal, y el otro tendrá un tamaño de 1.35 kb, ya que la secuencia intermedia CCTGAGG ha cambiado a CCTGTGG en el gen anormal y no es reconocida por la enzima. Los homocigotos anormales tendrán un solo fragmento de 1.35 kb.

Análisis indirecto del gen

Se muestra como ejemplo un trastorno de la síntesis de la hemoglobina que se denomina talasemia. Se sabe que al tratar el DNA de cualquier sujeto con la enzima Pvu II se producen fragmentos de tamaño variable que incluyen al gen β de la Hb. En el ejemplo (figura 10-4), ambos padres son heterocigotos para la β talasemia y tienen dos fragmentos, uno de 11.5 kb y el otro de 14.0 kb. Un hijo con la enfermedad (homocigoto para la β talasemia) tiene sólo el fragmento de 14.0 kb, lo que permite asegurar que el gen de la β talasemia se encuentra en este fragmento. Si al realizar el diagnóstico prenatal en el siguiente embarazo

Figura 10-4. Diagnóstico prenatal de la β talasemia. El padre y la madre (1 y 2) son heterocigotos y al tratar su DNA con la endonucleasa Pvu II producen dos fragmentos de restricción de 11.5 kb y de 14.0, que incluyen el gen β de la hemoglobina. Un hijo afectado (3) sólo tiene el fragmento de 14.0 kb, lo que indica que en él está incluido el gen β anormal. Un hijo homocigoto sano (4) tendrá sólo el fragmento de 11.5 kb y un hijo heterocigoto (5) será igual a sus padres.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de esa pareja el feto tiene una sola banda de 14.0 kb, se hace el diagnóstico de β talasemia; si tiene dos bandas, es heterocigoto como los padres y si tiene una sola banda de 11.5 kb es homocigoto normal.

Amniocentesis

El estudio del líquido amniótico obtenido por amniocentesis es el procedimiento más usado en la actualidad. El embrión humano durante el desarrollo intrauterino está envuelto por una membrana llamada amnios, que forma una especie de bolsa dentro de la que, además del feto, están el líquido amniótico y las células fetales en suspensión.

El procedimiento consiste en extraer más o menos 20 mL de líquido amniótico entre la decimocuarta y la decimonovena semana del embarazo, a través de una punción transabdominal (figura 10-5), que debe realizarse bajo la guía constante del ultrasonido, para poder ver en todo momento la localización de la aguja, así como la del feto (figura 10-6). La técnica es sencilla, sin embargo debe ser realizada por profesionales calificados. El riesgo de aborto secundario al procedimiento se calcula de 0.5%.

El líquido amniótico puede ser utilizado para estudios citogenéticos (que es lo más común), pero también para análisis bioquímico o del DNA, ya sea de manera directa o después de cultivar las células por un periodo de alrededor de 10 días. El estudio del líquido amniótico permite identificar alteraciones cromosómicas del feto y más de 400 diferentes enfermedades causadas por deficiencias enzimáticas específicas o por microdeleciones o microduplicaciones.

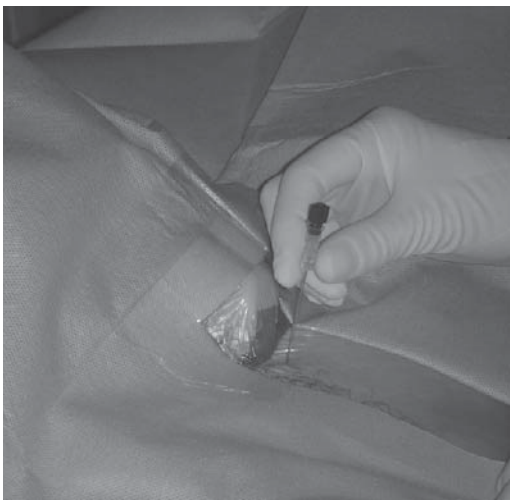


Figura 10-5. Amniocentesis. Se observa la aguja y el transductor separados por una membrana estéril (tegaderm®).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

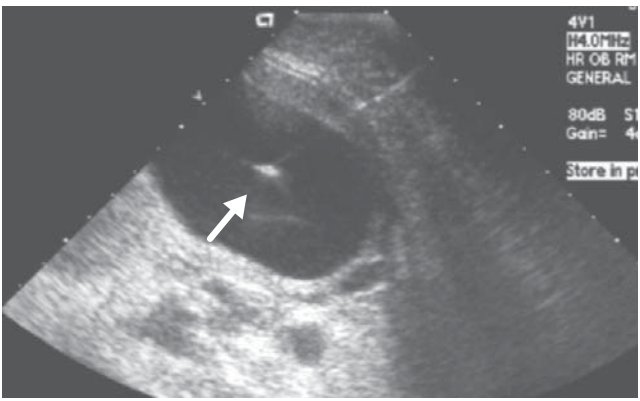


Figura 10–6. Imagen ultrasonográfica durante la amniocentesis, la flecha señala la punta de la aguja durante la toma de la muestra.

Una vez analizado el líquido amniótico, se informa de los resultados y se explica de manera detenida su significado. De nuevo es preciso recalcar que un resultado anormal enfrenta a la pareja a decidir interrumpir o no el embarazo; la decisión es de la pareja y no del médico, ya que la función de éste es sólo la de informar con claridad las implicaciones de los hallazgos. Puede darse el caso de que después de comprobado el diagnóstico en el feto, la pareja decida, por diferentes razones, no interrumpir el embarazo y esta decisión también debe ser respetada por el médico. Si bien es verdad que el diagnóstico prenatal en ocasiones implica la posibilidad de tener que provocar un aborto, también es cierto que permite el nacimiento de niños que nunca hubieran nacido. En efecto, casi siempre las parejas que deciden llevar a cabo un diagnóstico prenatal es por el alto riesgo que tienen de concebir un hijo con alguna enfermedad genética y de seguro no se arriesgarían a tenerlos de no existir la posibilidad de saber a ciencia cierta si el hijo está afectado o no.

Las indicaciones de diagnóstico prenatal son precisas:

1. En el embarazo en madres con edad de riesgo mayor que el de la población general de tener hijos con síndrome de Down u otras trisomías regulares; en algunos países se ofrece de manera sistemática a las mujeres embarazadas de más de 34 años; en la actualidad, si se cuenta con el recurso del tamiz prenatal, es conveniente contar con este elemento, además de la edad materna, para decidir sobre una prueba invasiva.
2. Cuando con anterioridad ha nacido un hijo con síndrome de Down, porque en ese caso, si la mujer es menor de 35 años, tiene 0.5% más de riesgo de tener otro hijo afectado por dicho síndrome o 1% de tener un hijo con cualquier cromosomopatía.
3. Cuando uno de los progenitores es portador de una translocación cromosómica balanceada.
4. En los casos en que la madre sea heterocigota para un gen recesivo ligado al X.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. Cuando ambos miembros de la pareja son heterocigotos para un gen recesivo anormal y se pueden identificar *in útero* los fetos homocigotos.
6. Cuando la prueba de tamiz prenatal es positiva y muestra un riesgo elevado para cromosomopatía.
7. Cuando el ultrasonido revela alteraciones fetales que sugieren la presencia de una cromosomopatía (malformaciones congénitas, retardo en el crecimiento intrauterino y otras).

Hasta ahora se han mencionado sólo las ventajas e indicaciones del diagnóstico prenatal por amniocentesis y es necesario considerar algunos de los problemas.

Entre los inconvenientes técnicos hay que tener en cuenta:

1. La remota posibilidad de que el análisis cromosómico de las células amnióticas cultivadas corresponda a la madre y no al feto (podría ocurrir cuando la muestra es muy hemática).
2. Que en los embarazos gemelares biamnióticos se extraiga líquido sólo de una de las dos cavidades amnióticas, en cuyo caso el estudio correspondería, de manera obvia, a sólo uno de los miembros del par de gemelos. Si el líquido estudiado es el de un gemelo normal, se puede tener un resultado falso negativo. Por fortuna, esta situación es poco común y se resuelve localizando las placentas por ultrasonido antes de efectuar la punción.

Otro tipo de problemas son los que se pueden llamar de decisión, como qué hacer cuando se encuentra alguna anormalidad cromosómica diferente a la que justificó la amniocentesis y cuyo efecto sobre el futuro del feto no se conoce con precisión o es variable. Por ejemplo, las mujeres con un cromosoma X extra 47,XXX y los varones 47,XYY. En ninguno de los dos casos se puede predecir con exactitud si el individuo será fenotípicamente normal, casi normal o si tendrá un grado variable de alteraciones físicas y mentales.

Biopsia de vellosidades coriónicas

Una desventaja del diagnóstico prenatal realizado por amniocentesis es que la muestra se toma después de la decimocuarta semana de la gestación y si los resultados se tienen dos semanas después, la posibilidad de interrupción del embarazo se hace más difícil. En general, a mayor edad gestacional, menor aceptación de una interrupción.

Es por eso que desde hace tiempo se buscaron alternativas que permitieran el diagnóstico prenatal más precoz y surgió la biopsia de las vellosidades coriónicas, que ha demostrado ser un procedimiento confiable, útil, seguro y de realización temprana en el embarazo. La muestra se puede obtener entre la onceava y doceava semana del embarazo, y la técnica consiste en introducir una aguja por el abdomen (figura 10-7) o un catéter por vía vaginal (figura 10-8), siempre bajo la guía del ultrasonido; al llegar al corion frondoso, se aspiran con una jeringa fragmentos del tejido (figura 10-9). En el recuadro de la figura 10-9 se pueden observar los capilares en el centro de una vellosidad corial, característica que las distingue de las glándulas tubulares simples del endometrio, que nunca contienen capilares en el centro. Como el tejido de las vellosidades coriónicas es muy rico en células en división mitótica (en particular el citotrofoblasto), los resultados cromosómicos pueden obtenerse tras una cosecha directa o después de incubar el tejido en medio de cultivo por 24 o 48 horas, sin embargo, la calidad del material cromosómico no es óptima, es por

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

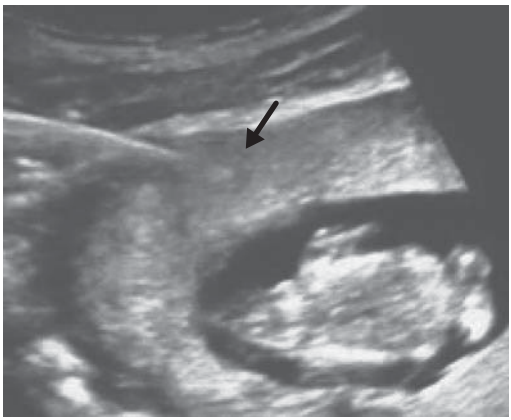


Figura 10-7. Biopsia de vellosidades coriales transabdominal. Se señala con una flecha la punta de la aguja en el espesor de la placenta. Cortesía de la Dra. Sandra Acevedo, INPer.

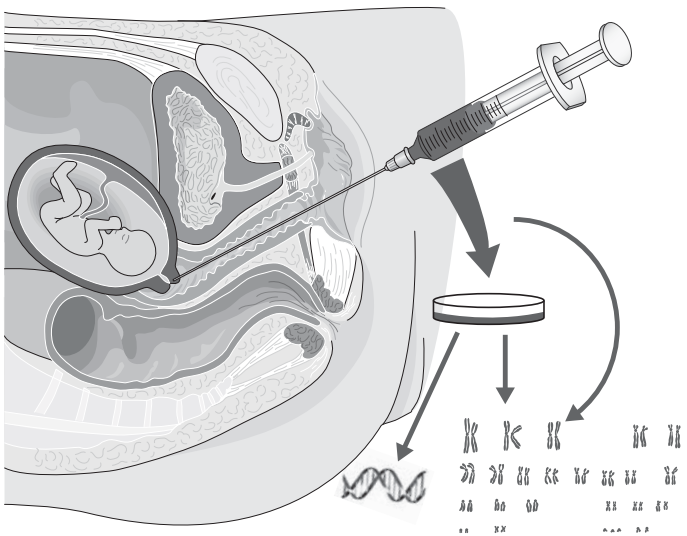


Figura 10–8. Biopsia de vellosidades coriales por vía transcervical, donde se muestra la punta del catéter flexible en el espesor de la placenta y la jeringa con la que se hace presión negativa para obtener la muestra. Dibujo original del Dr. Gerardo Casanova, INPer.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

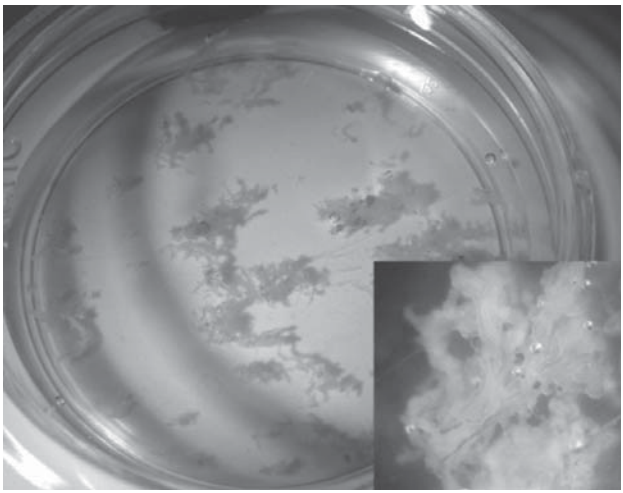


Figura 10–9. Vellosidades coriales de una biopsia. En el recuadro se tiene un acercamiento, donde se observan los capilares en su interior.

ello que siempre debe hacerse el cultivo a largo plazo aun cuando el diagnóstico se obtenga entre 10 y 15 días después. Con la biopsia de vellosidades coriales, pueden analizarse enzimas y extraer DNA nuclear para su investigación directa. En manos experimentadas, hay pocas fallas en la obtención de la muestra tanto por la vía vaginal como la transabdominal y el riesgo de provocar un aborto se calcula de 0.7 a 1.5%, siendo un poco mayor por la vía transcervical.

Fetoscopia y biopsia de tejidos fetales

La fetoscopia es la visualización endoscópica del feto y el tiempo óptimo para realizarla es alrededor de la vigésima semana del embarazo. El procedimiento permite identificar malformaciones externas y obtener biopsias de distintos tejidos (biopsia hepática). Es una técnica muy especializada y el riesgo de provocar un aborto o un parto prematuro es apreciable. Por otro lado, las enormes ventajas que tiene el análisis del DNA fetal extraído de las células que se obtienen sin recurrir a la fetoscopia ha disminuido el interés que despertó este procedimiento para el diagnóstico prenatal. En la actualidad, la fetoscopia se utiliza como una herramienta en el tratamiento con láser de las anastomosis vasculares en los casos de embarazo gemelar con transfusión feto-fetal.

Cordocentesis

La cordocentesis consiste en la punción de una de las venas umbilicales a través de una punción transabdominal guiada por ultrasonido, con el objeto de obtener una muestra de

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

sangre fetal para diversos estudios. Suele realizarse en embarazos de 18 o más semanas de gestación; en manos experimentadas tiene un riesgo de 1.5 a 3% de pérdida del embarazo. La cordocentesis está indicada en casos de oligohidramnios severo tanto para estudio genético como para análisis diversos, como biometría hemática, pruebas de función renal o búsqueda de agentes infecciosos.

PROBLEMAS LEGALES

En México hay otro tipo de problemas en relación con el diagnóstico prenatal, como son los aspectos legales. La ley mexicana, en la mayor parte de los estados de la república sólo autoriza el aborto en dos situaciones: a) cuando el embarazo es producto de la violación de la madre y b) cuando el embarazo pone en peligro la salud de la madre. Realizar un aborto en México por la presencia de un feto afectado de alguna enfermedad es un acto ilegal tanto de la paciente como del médico, y ambos se exponen a las sanciones correspondientes, excepto en 14 de los 31 estados del país, en los que se considera la excepción de malformación fetal.

Por eso el diagnóstico prenatal de las enfermedades hereditarias en nuestra nación ha tenido escaso desarrollo público. No ocurre igual en la esfera privada, donde el acceso tanto al diagnóstico prenatal como a la interrupción del embarazo de fetos enfermos es mayor. Esta circunstancia lacera a la sociedad, ya que profundiza las diferencias entre los grupos con altos recursos económicos y aquellos con medios escasos. El Distrito Federal es el único territorio de México en donde el aborto a solicitud de la madre está permitido hasta las 12 semanas de gestación. Es interesante mencionar que a pesar de las restricciones legales mencionadas, el aborto constituye en el país una de las principales causas de mortalidad materna, mientras que el aborto por enfermedad fetal grave constituye una mínima parte de los que se realizan.

PROBLEMAS ÉTICOS

Es difícil que exista otra disciplina con más influencia en tantos aspectos de la vida como la genética. El principio de la vida, el comportamiento humano, el manejo de cigotos y, desde luego, la salud y la enfermedad, no pueden separarse de los avances de la genética. En este espectro, el diagnóstico prenatal se encuentra involucrado de manera necesaria.

Los conceptos de persona, calidad de vida, sufrimiento extremo o grave discapacidad, se discuten desde una perspectiva compleja, que es la vida antes del nacimiento, y colocan al diagnóstico prenatal en el centro de una intensa discusión bioética, social, médica, religiosa y política.

Al hacerse el diagnóstico de una enfermedad fetal, la mujer tiene dos opciones: prepararse para tener un hijo enfermo o interrumpir de manera voluntaria el embarazo. La decisión depende sólo de la mujer y de su pareja; la genética no pretende dar respuestas al respecto, sino más bien ofrecer la mayor información posible para que cada uno medite sobre estos problemas, y decida en función de sus creencias y circunstancias.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ABORTO ELECTIVO

El Centro Hastings de Estados Unidos de América es un instituto que se dedica a analizar problemas sociales y éticos de diferentes tipos. En fechas recientes publicó el informe sobre un simposio realizado para discutir el problema del diagnóstico prenatal. Se empieza diciendo que no se pueden pronunciar en favor ni en contra del aborto electivo, pero aceptan que es un asunto que plantea interrogantes de tipo moral, social y legal. El informe proporciona una guía de las características básicas que debe tener un problema de diagnóstico prenatal y es pertinente señalar algunas de ellas: 1) sólo debe realizarse cuando se cuenta con el apoyo de un excelente laboratorio; 2) los errores falsos positivos y falsos negativos deben estar en los límites más bajos; 3) el procedimiento diagnóstico de elección debe ser el que ofrezca mayor seguridad a corto y a largo plazos; 4) la pareja debe ser informada sobre todos los detalles del problema, para que tome una decisión responsable; 5) es necesario proteger la privacidad de los enfermos y guardar el secreto profesional sobre los resultados, y 6) la información sobre todas las fases del procedimiento no debe ser coercitiva. Se considera que estas recomendaciones son razonables, porque describen las condiciones mínimas que debe ofrecer el diagnóstico prenatal y no pretenden influir sobre la decisión de los consultantes. Se insiste, la decisión de si debe o no realizarse el aborto es exclusiva de la pareja y cualquiera que sea, debe respetarse. En otras palabras, el asesoramiento genético debe ser neutral, lo que por seguro ocurre en cierta medida en el mundo anglosajón; pero en algunas encuestas realizadas en nuestro país se observa que los genetistas en México con frecuencia se inclinan por aconsejar, ya sea la continuación del embarazo o el aborto, lo que depende de dos factores: a) la percepción que tienen de la gravedad de la enfermedad en el feto y b) los valores intrínsecos del genetista. Es probable que lo mismo ocurra en muchos países del llamado "tercer mundo".

CONFIDENCIALIDAD

La confidencialidad es un acuerdo implícito o explícito entre el médico y el paciente, en el que el primero se compromete a no dar información relacionada con el enfermo, a menos que tenga su anuencia. Existe aceptación general en cuanto a ese compromiso, pero en el caso de la genética médica cabe preguntarse quién es el paciente, ¿sólo las personas que consultan o también sus parientes más cercanos con los cuales comparte los mismos genes?

Otra obligación del médico, que puede entrar en conflicto con el principio de la confidencialidad, es el deber de no hacer daño a terceros. Se puede dar el caso de que el paciente no quiera que sus parientes cercanos conozcan los resultados de un estudio en particular, que pudiera evitar que en ellos se hiciera presente un cierto problema genético. En general, se considera que proteger la confidencialidad tiene primacía; sin embargo, en una encuesta realizada en México entre genetistas clínicos, la mayoría prefirió proteger al cónyuge, a los parientes cercanos y hasta a sujetos no emparentados con el enfermo, que respetar la confidencialidad.

En cambio, en la misma encuesta, se planteó qué hacer cuando una compañía de seguros o el patrón pide la información genética de una persona antes de asegurarlo o de darle un empleo. La mayoría de los encuestados declaró que no daría la información a menos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

que contara con la autorización del interesado. En el diagnóstico prenatal no es raro que familiares de la pareja soliciten conocer el diagnóstico fetal, pero esta información, que pertenece a la pareja, sólo puede ser transmitida por ellos y no por el médico.

MEDICINA PREDICTIVA

Pronto podrá conocerse, tal vez *in utero*, la patología genética a la que va a enfrentarse un individuo a lo largo de su vida. Habrá genes que siempre o casi siempre se manifestarán de manera clínica, lo que obligará a analizar o encontrar las medidas preventivas para evitarlo. A veces se identificarán males no evitables como la distrofia muscular de Duchenne, que suele aparecer durante la infancia y para la cual no hay tratamiento efectivo en la actualidad. El dilema al que se enfrentará la familia es el de solicitar un aborto electivo, en vez de esperar que se descubra un tratamiento útil en poco tiempo.

Otro ejemplo sería la enfermedad de Huntington, padecimiento neurodegenerativo muy grave, que se manifiesta por lo usual después de los 40 años de edad, plantea problemas difíciles de resolver en cuanto a qué y cuánto se debe informar al interesado, ya que es una enfermedad mortal, y por tratarse de un padecimiento autosómico dominante, cada hijo de un individuo afectado tiene 50% de probabilidad de heredarlo.

Se identificarán también genes que aumentan la predisposición a padecer ciertas enfermedades, sin que de manera necesaria la presenten. En el carcinoma familiar de ovario y mama se suele encontrar una alteración del gen BRCA1 o del gen BRCA2. Si se identifica esta anomalía en una mujer miembro de una familia con este padecimiento, significa que hay 90% de probabilidad de que si vive hasta los 80 años de edad desarrolle cáncer de mama. ¿Qué hacer con esta información? ¿Debe indicarse mastectomía bilateral? Si la respuesta es afirmativa, surgen cuando menos dos interrogantes: ¿A qué edad hacerlo? ¿Sería el procedimiento 100% efectivo? Un problema adicional es que ya hay compañías comerciales que están ofreciendo al público en general una prueba de laboratorio para identificar mutaciones en alguno de estos dos genes, lo que conduce a dos problemas: a) ¿la prueba debería hacerse sólo en mujeres en cuya familia exista cáncer familiar? y b) si el resultado es negativo no quiere decir que no existe una mutación en esos genes, ya que el estudio que ofrecen sólo identifica algunas de ellas y podría dar una falsa tranquilidad a una mujer que en realidad sí tuviera riesgo de desarrollar cáncer de mama.

DIAGNÓSTICO PREMARITAL

Uno de los inconvenientes del diagnóstico prenatal es que con frecuencia se recurre a él después de que ya ha nacido un hijo afectado. En algunas enfermedades autosómicas recesivas, en las que los individuos heterocigotos son identificables, el examen preconcepcional puede evitar el nacimiento de un primer hijo afectado. Para que el diagnóstico preconcepcional sea eficaz para la prevención y aun la erradicación de algunas enfermedades recesivas, se requiere: 1) que existan técnicas adecuadas y sencillas para identificar los heterocigotos: 2) que la frecuencia de los heterocigotos en la población sea elevada de manera relativa; 3) que se pueda identificar *in utero* a los homocigotos afectados, y 4) que sea legal interrumpir el embarazo si se demuestra que el feto tiene la enfermedad. Todos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

estos requisitos se cumplen en varias enfermedades. La enfermedad de Tay-Sachs es un padecimiento en que los heterocigotos se pueden identificar con facilidad y la frecuencia es de alrededor de 1 en cada 25 individuos de origen ashkenazi (judíos cuyos ancestros provienen por lo general del este de Europa y cuya lengua materna es el yiddish). En este grupo de población, 1 de cada 2 500 recién nacidos tiene la enfermedad y puede diagnosticarse *in utero* mediante el estudio del líquido amniótico. La enfermedad de Tay-Sachs se caracteriza porque los niños afectados son normales al nacer, pero más o menos a los seis meses de vida manifiestan retraso psicomotor acentuado, convulsiones e infecciones frecuentes, y fallecen entre los dos y cuatro años de edad. El trastorno se debe a la deficiencia de la enzima hexosaminidasa A, lo que imposibilita la degradación de una sustancia llamada gangliósido GM-2, que se acumula en las células del tejido nervioso y es responsable de las alteraciones clínicas. El padecimiento se podría erradicar en una población en la que 5% de los individuos fueran heterocigotos, si se siguieran los siguientes pasos:

Examinar mediante los análisis correspondientes a 12 000 mujeres sin hijos de esa población, entre los que se encontrarían por definición a 600 heterocigotas.

Examinar a los 600 cónyuges prospectivos de estas 600 mujeres heterocigotas, los que por definición serían portadores (5% de ellos, o sea 30). De las 12 000 mujeres que ingresaron al estudio, sólo 30 parejas tendrían riesgo de tener hijos afectados.

Si cada una de esas 30 parejas con riesgo decidiera tener dos hijos sanos, el diagnóstico prenatal estaría indicado en 80 embarazos. En esos 80 embarazos se encontrarían 25%, o sea 20 fetos, afectado que se eliminarían por aborto electivo. El 75%, o sea 60 niños, sería sano, dos por cada pareja, que es lo que habían planeado las 30 parejas.

Con un programa de este tipo podría erradicarse la enfermedad de Tay-Sachs, siempre y cuando se detectara al 100% los heterocigotos de una población. Aunque este objetivo no se ha logrado en su totalidad, en algunos países, como Israel, Canadá y Estados Unidos, donde vive una cantidad relativamente grande de judíos de origen ashkenazi, se están llevando a cabo programas de esa índole. En fechas recientes, en Chipre y en Cerdeña, con una estrategia similar, se ha tenido éxito para disminuir la frecuencia de la anemia mediterránea, que es una enfermedad grave que afecta a 1 de cada 240 recién nacidos en Cerdeña.

El diagnóstico premarital y el aborto electivo tienen de manera natural las mismas limitaciones legales y morales que el caso del diagnóstico prenatal, pero además se agregan algunos problemas y complicaciones de carácter psicosocial, como sucedió en el programa de identificación de heterocigotos de la enfermedad de Tay-Sachs, que se llevó a cabo en Baltimore, EUA. Esa pesquisa se hizo en estudiantes de secundaria y se observó que 10% de los jóvenes que no eran heterocigotos mejoraron su propia imagen como personas; de éstos, una proporción similar señaló que de ninguna manera se casaría con heterocigotos. Ambas actitudes, en un sentido genético, son erróneas. No hay ninguna razón para que los que no son heterocigotos se sientan ni mejor ni peor en su calidad de persona, ni tienen por qué tener temor de procrear hijos con un heterocitogo(a), pues del matrimonio de un individuo homocigoto normal con un heterocigoto sólo pueden nacer hijos sanos. Los que resultaron heterocigotos manifestaron que antes de casarse querían saber si sus futuros cónyuges eran también heterocigotos, y 12% de ellos dijeron que reconsiderarían su decisión de casarse si él o ella eran también heterocigotos. Es evidente que este grupo de individuos no comprendió, o no aceptó, la posibilidad de realizar estudios de diagnóstico prenatal. La misma investigación mostró que cuando el estudio se hace antes de que un individuo esté pensando en formar una familia, hay temor de ser "marcado" como heterocigoto, lo cual pude disminuir las oportunidades de encontrar cónyuge. Una tercera parte

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los heterocigotos no comentó el hecho con sus amistades y en cambio sí lo hicieron 15% de los no heterocigotos. La mitad de los heterocigotos se preocupó y deprimió al conocer el resultado, y el 17.7% seguía deprimido varios meses después.

En EUA, cerca de 8% de los individuos de la población de raza negra es heterocigoto para el gen que produce la anemia africana. La experiencia ha demostrado que los programas de diagnóstico premarital, que sólo identifican a los matrimonios a riesgo, es decir, cuando ambos cónyuges son heterocigotos, pero sin que se pueda efectuar diagnóstico prenatal de la enfermedad, no sólo no han sido útiles para disminuir la frecuencia de la misma, sino que han dado resultados contraproducentes. En efecto, los individuos que participaron en esos programas manifestaron mucha ansiedad y los heterocigotos se sintieron estigmatizados por la sociedad; se presentaron muchas interpretaciones equivocadas sobre lo que significaba ser portador. Fue evidente que sin un intenso programa educativo paralelo, el estudio es inútil y acarrea más problemas que beneficios.

DETECCIÓN AL NACIMIENTO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Estas investigaciones se suelen realizar en recién nacidos, con dos propósitos principales: 1) diagnosticar de forma oportuna a los enfermos con errores congénitos del metabolismo y otras condiciones congénitas, y 2) el interés sólo científico de averiguar la frecuencia de ciertas enfermedades hereditarias.

Varios errores congénitos del metabolismo, como fenilcetonuria, galactosemia e hipotiroidismo congénito, entre otros, pueden tratarse de manera adecuada si son diagnosticados a tiempo. Por lo general se estudia a los hermanos recién nacidos de un primer hijo afectado, ya que en estos trastornos autosómicos recesivos, los hermanos tienen un riesgo de 25% de tener la misma enfermedad. Esa no es, claro está, la forma ideal de enfrentar el problema, pues significa que ya existe un hijo enfermo en la familia. Por eso en algunos países, entre ellos México, se han puesto en práctica programas de detección o tamizaje al nacimiento de esos errores congénitos del metabolismo.

A pesar de que por lo general es baja la frecuencia de estas enfermedades, se ha demostrado que los programas de tamiz son útiles desde el punto de vista de costo-beneficio, ya que permiten integrar a la sociedad a los enfermos si son identificados a tiempo y tratados de forma adecuada. En México es requerido por la ley que a todo recién nacido se le practique una prueba de tamiz para identificar hipotiroidismo congénito, lo que permite, en teoría, evitar el retraso mental profundo propio del padecimiento. Algunas instituciones gubernamentales han incluido un número mayor de padecimientos en lo que se ha llamado tamiz semi-ampliado, que incluye fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia y, en ocasiones, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. El tamiz metabólico ampliado incluye cerca de 50 padecimientos.

TRATAMIENTO

Hay dos grandes enfoques para el tratamiento de las enfermedades hereditarias: 1) manipulación del ambiente y 2) manipulación del material genético.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIPULACIÓN DEL AMBIENTE

Restricción del sustrato

Es útil en los casos en que la enfermedad se debe a la acumulación en el organismo de alguna sustancia ingerida como alimento y que no es metabolizada de forma adecuada. Un ejemplo clásico lo constituye la enfermedad llamada fenilcetonuria. Es un padecimiento que se hereda en forma autosómica recesiva y que tiene una frecuencia aproximada de 1 de cada 20 000 recién nacidos. Los niños afectados nacen sanos, pero pronto muestran retraso en el desarrollo psicomotor y otras alteraciones. La enfermedad se debe a la acumulación en el organismo de un aminoácido esencial llamado fenilalanina y de varias sustancias derivadas de éste. La fenilalanina se acumula porque los enfermos carecen de la enzima fenilalanina-hidroxilasa, indispensable para la conversión del aminoácido a otro producto que el organismo requiere. El organismo no produce fenilalanina y la única fuente del aminoácido es el alimento. La leche común es rica en fenilalanina y basta sustituirla por otra leche preparada de forma especial (con una concentración muy baja del aminoácido), para que los niños no manifiesten los síntomas del padecimiento. A fin de que el tratamiento tenga éxito, es necesario iniciarlo de inmediato después del nacimiento, al mes de edad como máximo, y que la dieta, aunque baja en fenilalanina, no carezca por completo del aminoácido, pues se requiere de una cantidad mínima para que el niño tenga un desarrollo normal. La galactosemia y el hipotiroidismo son otros ejemplos de esta situación.

Administración del producto deficiente

Cuando la enfermedad hereditaria se debe a que falta alguna sustancia que de manera normal es producida por el organismo, su administración puede ser un tratamiento eficaz. Para lograr este objetivo, se requiere que exista una fuente natural o artificial del producto faltante y además que éste llegue al lugar donde actúa en el organismo. Por ejemplo, en la hemofilia existen fuentes naturales de globulina antihemofílica, sustancia deficiente en esa enfermedad, y es fácil introducirla al sitio donde actúa, que es la sangre. Hoy día, varios factores de la coagulación son producidos en grandes cantidades por recombinación de DNA (ver detalles más adelante). Ya es posible tratar la enfermedad de Gaucher, padecimiento hereditario en que se acumulan en distintos sitios del organismo células anormales llenas de lípidos. Esta acumulación ocurre por una deficiencia enzimática específica y el tratamiento consiste en la administración endovenosa periódica de la enzima glucocerebrosidasa recombinante.

Por desgracia, aún son pocos los padecimientos que pueden ser tratados con reemplazo enzimático y el tratamiento no cura la enfermedad, por lo que su administración debe hacerse por tiempo indefinido y a costos en exceso altos en la actualidad.

Administración de coenzimas suplementarias

Las coenzimas son sustancias que activan algunas enzimas para que lleven a cabo su función metabólica. Hay ciertas enfermedades hereditarias en las que la función anormal de la enzima puede corregirse si se proporciona la coenzima correspondiente, casi siempre en

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

cantidad muy superior a los requerimientos habituales, como por ejemplo la administración de vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento de cierto tipo de anemia.

En el caso de la fenilcetonuria, la administración de un cofactor de la fenilalanina hidroxilasa, la tetrahidrobiopterina (BH4), puede reducir los niveles sanguíneos de fenilalanina en pacientes sensibles a la BH4 con hiperfenilalaninemia. Esto puede permitir una dieta baja en proteínas menos estricta, mejorando con ello la calidad de vida del paciente.

Otra estrategia terapéutica que ha surgido de manera reciente es el uso de moléculas chaperonas, que son moléculas que ayudan en el plegamiento de la enzima mutada, y mejoran su estabilidad y el tráfico lisosomal. Esta estrategia se está probando en algunas enfermedades por atesoramiento, como Fabry, Gaucher y Pompe, y ha mostrado ser útil siempre y cuando el paciente tenga una mutación que responda a moléculas chaperonas.

Prevención del contacto con sustancias peligrosas

Hay enfermedades hereditarias en las que los individuos afectados sólo manifiestan los síntomas cuando se ponen en contacto con ciertos alimentos o fármacos. Por ejemplo, la deficiencia de lactasa intestinal, enzima que metaboliza la lactosa, que es el azúcar de la leche. En casi todos los recién nacidos, la actividad de la lactosa es adecuada para metabolizar la lactosa que ingieren con la lecha materna, pero después del destete (como en todos los mamíferos) empieza a disminuir la actividad de la lactosa; en el ser humano, a los seis años de edad, es sólo de 10% de la actividad al nacimiento. Los individuos deficientes —que en México son alrededor de 70% de la población— toleran mucho menos la ingestión de leche que los sujetos que mantienen la actividad elevada de la enzima después del destete. De hecho, entre el 14 y 25% de los individuos de la población mexicana manifiesta síntomas, de magnitud variable de intolerancia digestiva cuando ingiere 250 mL de leche, lo equivalente a un vaso de tamaño normal. Basta eliminar o reducir la ingestión de leche para que desaparezcan las molestias. Otro ejemplo es la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica, la cual hace que, en ciertas circunstancias, los sujetos afectados tengan crisis de destrucción masiva de eritrocitos, lo que se manifiesta por anemia, ictericia y hemoglobinuria. Estas crisis hemolíticas suelen ser pasajeras y los pacientes se recuperan de forma espontánea, aunque a veces requieren de transfusiones de sangre, son precipitadas por la ingestión de algunos alimentos (como habas), por fiebre y por algunos fármacos, como aspirina, nitrofurantoína y sulfonamidas.

Ácido fólico

Una de las medidas preventivas de malformaciones congénitas más importante, descubierta en el siglo pasado, es el conocimiento de que el ácido fólico ayuda a prevenir los defectos de cierre del tubo neural, como la anencefalia y la espina bífida abierta. La administración oral de esta vitamina desde tres meses antes y hasta tres meses después de la concepción reduce en 70% la frecuencia de la malformación en poblaciones de alto riesgo. Este efecto protector también ocurre en la población general. En algunos países como México, se ha enriquecido la harina de trigo con ácido fólico, en un intento de reducir la frecuencia de los defectos de cierre del tubo neural.

Dado que la mayoría de los embarazos no son planeados, la recomendación general es que toda mujer con vida sexual activa, en riesgo de quedar embarazada, debe tomar 0.4 mg (400 microgramos) diarios de ácido fólico o bien 5 mg de ácido fólico cada semana.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIPULACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

La manipulación del material genético puede realizarse de varias maneras: 1) por inducción de la actividad genética y 2) por ingeniería genética.

Inducción de la actividad genética

En algunos microorganismos se ha comprobado la existencia de genes reguladores de la actividad genética y se ha visto que es posible inducir la síntesis de ciertas enzimas si se proporcionan los sustratos adecuados. Aunque se desconoce si en el hombre el mecanismo funciona igual que en los microorganismos, hay algunos indicios de que así es. Por ejemplo, en la enfermedad de Gilbert, caracterizada por ligera ictericia desde la niñez y que se debe a la deficiencia de la enzima hepática glucuronil-transferasa, se puede inducir la actividad enzimática al administrar barbital sódico, con lo que se desaparece la ictericia. Es posible que en el futuro se encuentre la manera de inducir en algunos pacientes la formación de las sustancias de las que carecen o son deficientes.

Ingeniería genética

La ingeniería genética es el conjunto de procedimientos que permiten modificar el material genético. La genética molecular ha hecho concebir la esperanza de que la ingeniería genética se aplique para el beneficio del hombre.

DNA recombinante

Para recombinar el DNA se fragmenta con enzimas de restricción en diferentes segmentos y luego el segmento de interés se "pega" conforme al deseo del investigador, ya sea entre sí o al DNA de otra especie animal. Parte del proceso puede compararse al que se sigue para editar una película: se cortan porciones del filme original y luego se van pegando los fragmentos de acuerdo con la secuencia deseada. El procedimiento permite insertar un gen (una porción de DNA) que produzca, por ejemplo, globulina anti hemofílica humana en el DNA de otro organismo vivo, como una bacteria, para que sintetice la sustancia. De esa forma se pueden hacer verdaderas "fábricas microbianas", que sinteticen las proteínas requeridas.

El primer paso para lograr que un microorganismo fabrique una proteína que le es extraña, es obtener el gen que codifica para esa proteína. Estos genes pueden conseguirse de dos maneras: de un organismo en donde se encuentre en forma natural o sintetizándolo de manera artificial por medio de procedimientos químicos. Ambas posibilidades han sido logradas con éxito. El segundo paso consiste en introducir el gen al organismo huésped, lo cual puede hacerse usando un virus modificado para que no cause enfermedad, como vector. El tercer paso es lograr que dicho gen se reproduzca junto con el material genético del huésped y que funcione produciendo la proteína deseada en forma pura y en cantidad suficiente para que el proceso sea económicamente conveniente. Hasta ahora, el microorganismo casi universalmente empleado es *E. coli*, pues es el que se conoce mejor, aunque existe la posibilidad de utilizar otros microorganismos, como levaduras. Con este procedimiento se están produciendo hoy día insulina, hormona del crecimiento, la vacuna contra la hepatitis B, varios factores de la coagulación y algunas proteínas, entre otros.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Un aspecto interesante de la investigación sobre el DNA recombinante es que existe el peligro potencial de que los nuevos "seres" formados por esa tecnología tengan características indeseables, especies de Frankensteins en pequeño y por eso mucho más peligrosos. Esto originó que en 1975, los científicos que trabajaban en esta área se comprometieran a suspender por un tiempo toda la investigación relacionada con el DNA recombinante, en tanto se elaboraba un reglamento que estableciera las condiciones indispensables de seguridad para impedir que los microorganismos modificados (virus o bacterias) "salieran" de los laboratorios de investigación y pudieran contaminar el ambiente. Además del reglamento propuesto, se originó una larga y difícil polémica sobre si debería siquiera permitirse este tipo de investigación en la que se altera el orden natural, divino o no, de las cosas, al crear seres vivos "artificiales". Además, se discutió sobre si los posibles beneficios serían superiores a los riesgos potenciales. Aunque es obvio que no se llegó a un acuerdo unánime, sí se lograron estipular las medidas de mínima seguridad y se permitió que continuara la investigación, con la convicción de que los posibles beneficios superarían los riesgos potenciales. De hecho, la técnica de recombinación del DNA ha sobrepasado el nivel de investigación "pura" y existen varias compañías dedicadas a la producción comercial de distintas proteínas y han patentado virus recombinados.

Terapia génica

Es el término que ha sustituido al de ingeniería genética. Se define como la manipulación del DNA de células vivas, con el fin de curar algún padecimiento. Puede hacerse en células somáticas o en las gonadales. En el primer caso, si se presenta alguna complicación inesperada, sólo se daña a la persona que está siendo tratada, mientras que si se hace en células gonadales, las consecuencias negativas podrían transmitirse a los hijos. Por ello existe consenso en la actualidad de que sólo se debe intentar la terapia génica en células somáticas hasta que se tenga más experiencia.

Parece lógico que antes de iniciar cualquier terapéutica de este tipo en seres humanos deban resolverse cuando menos tres interrogantes: 1) ¿en realidad puede introducirse el gen a las células que se desea y nada más a esas, o también va a insertarse en otras?; 2) ¿se regulará la actividad del gen en forma apropiada para corregir la enfermedad?, y 3) ¿se puede estar seguro de que no se va a dañar a la célula en la que se introdujo el gen o al organismo en general? Contestar la última pregunta llevará mucho tiempo, porque no sólo se deben considerar los efectos indeseables inmediatos sino también los de largo plazo, como, por ejemplo, el aumento en la frecuencia del cáncer o la reducción de la fertilidad.

Se puede adelantar que cuando la terapia génica avance, el procedimiento será útil para tratar las enfermedades mendelianas en las que se conozca bien la patogénesis, es decir, en las que se sepa cuál es la sustancia que falta en el organismo. Un ejemplo teórico sería la hemofilia. La enfermedad ocurre porque los pacientes no tienen globulina antihemofílica por un defecto genético en su producción. Si se pudiera introducir un gen sintético normal a las células encargadas de producir esta sustancia, el problema quedaría resuelto; sin embargo, ello no ha ocurrido ni en el caso de la hemofilia ni en ninguna otra situación similar. En cambio, en el caso de las enfermedades multifactoriales en las que intervienen muchos genes y en las que se desconoce la patogénesis, parece por ahora más difícil que la terapia génica pueda ser útil, empero, de los cerca de 1 000 protocolos de investigación sobre terapia génica registrados en el mundo hasta septiembre de 2009, el 65% se refería al tratamiento del cáncer y solo 15% a enfermedades monogénicas. Esto

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

es en cierta forma afortunado, ya que si la terapia génica sólo sirviera para tratar padecimientos monogénicos, los productos serían muy costosos por la baja frecuencia de dichas enfermedades. En cambio, si el procedimiento va a ser útil para el tratamiento de los males comunes, como el cáncer, millones de personas se podrían beneficiar de la terapia génica, lo que de manera necesaria la hace más económica.

La primera experiencia parcialmente exitosa en humanos, relacionada con la introducción de un gen normal con fines terapéuticos a un paciente, es el caso de una niña de cinco años de edad con deficiencia inmunitaria por la carencia de la enzima desaminasa de adenosina (ADA). Esta falla enzimática hace que se acumulen sustancias tóxicas en el organismo que destruirán los linfocitos T del sistema inmunitario, favoreciendo así las infecciones. El tratamiento consistió en: 1) extraer linfocitos T de la enferma; 2) introducir al genoma de los linfocitos un retrovirus al que por ingeniería genética se le había integrado el gen de la ADA, y 3) previo cultivo de los linfocitos así tratados, con tal de aumentar de forma considerable la cantidad, se transfundieron a la paciente, con el fin de que produjera la enzima. Esta enfermedad tiene varias formas de herencia y es el único padecimiento que en forma sistemática ha respondido bien a la terapia génica. De hecho, se han logrado éxitos en alrededor de 20 enfermos, pero hace poco tres de ellos murieron con cuadros de leucemia aguda, tal vez ligados a la acción terapéutica. Se debe mencionar que después de más de 15 años de trabajo intenso y gastos considerables, esta tecnología tan lógica y "sencilla" ha resultado hasta el momento poco eficaz en proporcionar tratamientos efectivos. Se han planteado estrategias diferentes. En un grupo de pacientes con tumores cancerosos del cerebro se está realizando un estudio en el que por ingeniería genética se inserta a un retrovirus el gen del herpes simple, para después introducirlo de manera directa al tumor cerebral. Se espera que el virus entre al núcleo de las células cancerosas y se incorpore a su genoma para hacerla susceptible a un fármaco muy eficaz contra el herpes. La idea es que dicho fármaco destruya tanto el virus como las células malignas.

Clonación

Es una forma de reproducción asexual en la que todas las células del organismo derivan de una sola célula. Las células somáticas tienen una dotación cromosómica completa e igual a la del cigoto, pero en cada célula sólo funcionan algunos genes por la diferenciación celular. Si fuera posible invertir el proceso en las células somáticas para que funcionaran como si fueran cigotos, sería factible iniciar en cada una de ellas el desarrollo de un embrión que podría crecer después en el útero de cualquier hembra y tal vez en un tubo de ensayo. Cada nuevo ser obtenido así sería una copia idéntica del donador y se podrían producir cientos, miles o millones de individuos idénticos. El procedimiento podría aplicarse a cualquier animal y con ello conseguir los recursos alimentarios que fueran necesarios.

En animales inferiores, en particular en las ranas, se ha logrado la clonación mediante la introducción de núcleos de células intestinales de dicho batracio a un óvulo de la misma especie, al que de manera previa se le había quitado el núcleo. Como antecedente a la clonación propiamente dicha, hace pocos años, en Suiza, se realizó un experimento en ratones, en el que por primera vez se produjeron mamíferos mediante el trasplante de núcleos de células embrionarias de un tipo de ratón a cigoto de otro. Los núcleos celulares de los animales donadores se obtuvieron de células de embriones de ratones con pelaje de color gris o pardo, y se trasplantaron a cigotos recién fertilizados, a los que antes se les había extirpado su propio núcleo, que procedía de ratones con pelaje de color negro. De esta manera, la información genética del huevo no era la propia, sino que correspondía

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

a la de los ratones donadores grises o pardos. Estos huevos trasplantados se cultivaron al inicio en el laboratorio y 16 de los embriones resultantes se implantaron en el útero de ratonas blancas, junto con 49 embriones blancos que no habían recibido trasplante nuclear. Las madres "positivas" parieron 35 animales, tres de los cuales provenían de los huevos trasplantados con núcleos de otros animales. Treinta y dos de los recién nacidos fueron de color blanco y los restantes eran: dos grises (un macho y una hembra), y el otro una hembra parda. Vale la pena señalar que en ese experimento, de los 363 intentos de trasplante nuclear sólo se desarrollaron 48 embriones y no todos eran normales.

En 1997 se informó del nacimiento de una oveja llamada Dolly a partir de ovocitos previamente enucleados a los que se transfirió el núcleo de una célula de la glándula mamaria de una oveja adulta de seis años de edad. El "cigoto" se cultivó hasta el estadio de 8 a 16 células y se implantó en el útero de una oveja que funcionó como madre subrogada. De los 277 intentos, sólo se convirtieron en embriones 29 de ellos para ser implantados en sendos úteros y sólo en uno de éstos se obtuvo un embarazo exitoso del que nació Dolly.

La aportación científica trascendente es el hallazgo de que durante el proceso de especialización (formación de tejidos y órganos), el material genético no sufrió cambios irreversibles y que en condiciones adecuadas, como las que usaron el grupo de investigadores que realizaron este experimento, se pudo hacer funcionar como núcleo de un "cigoto" y generar una réplica idéntica al donador. Desde el punto de vista práctico, la ventaja obvia de clonar un animal adulto es que se conocen las características del donador (p. ej., cantidad de leche producida por día o calidad de la lana) y se puede escoger al animal con características comerciales óptimas, lo que no se logra al emplear como donador a núcleos de células embrionarias. Después de Dolly se ha logrado el nacimiento de numerosas especies de mamíferos, pero la lista no incluye al hombre.

La hipotética, remota e indeseable posibilidad de llevar a cabo con éxito la clonación de un hombre ha sido motivo de inspiración para que se hayan escrito por lo menos dos novelas sobre el tema, una de ciencia ficción intitulada *Los hijos de Brasil* y la otra que pretende describir un hecho real y que en inglés se llama *In his image: The cloning of a man*. Se pude afirmar que, por fortuna, hasta la fecha no se han logrado obtener seres humanos por clonación y si ello es posible algún día el beneficio sería muy discutible. El resultado es impredecible, por la influencia que tiene el ambiente, el cual es irreproducible en el desarrollo físico, intelectual y conductual. Einstein y Freud, por ejemplo, fueron intelectuales muy destacados e influyeron de forma positiva en el desarrollo del pensamiento humano, pero ambos fueron también producto de su particular ambiente. Quién podría predecir qué pasaría si hoy en día se obtuvieran por clonación 1 000 000 Einsteins: ¿serían todos físicos eminentes?, ¿cuántos de ellos serían destacados científicos?, ¿la humanidad se beneficiaría?

Clonación terapéutica

Las células que proceden de embriones pueden convertirse en todo tipo de tejidos útiles por su plasticidad. Las células troncales se han encontrado en tejidos adultos y, sobre todo, embrionarios.

En nuestra especie, los blastocistos son ideales para obtener células troncales y tienen dos posibles orígenes: 1) sobrantes de procesos de reproducción asistida; y 2) fabricados ex profeso para investigación. La justificación para continuar con esta actividad no es con fines reproductivos, cuya conveniencia en el humano es muy dudosa, pero sí con propósitos terapéuticos, ya que se pueden convertir estas células en tejidos útiles para trasplantes

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

con finalidades curativas . Podrían emplearse para tratar padecimientos que hoy en día son intratables, como la diabetes tipo 1, o procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer. El problema en la práctica son las objeciones éticas serias de algunos grupos que consideran no lícito usar células de embriones humanos, por considerar que desde el cigoto se es persona. Con independencia de que esta postura a algunos les parece ilógica y exagerada, sobre todo ante las posibilidades terapéuticas que se podrían desarrollar (de momento no hay pruebas de que se pueda hacer), los problemas éticos han estimulado la investigación de cómo producir células troncales tanto plásticas como embrionarias, pero que no procedan de embriones.

Células troncales pluripotenciales inducidas

Las células troncales pluripotenciales inducidas (iPSC) (del inglés, *induced pluripotent stem cells*) son células adultas reprogramadas de manera genética para funcionar como células troncales embrionarias (CTE) capaces de convertirse, en teoría cuando menos, en cualquier célula y tejido del organismo. Esta capacidad es la que se busca utilizar en la llamada "clonación terapéutica", para trasplantar, con fines de curación, tejidos fabricados en el laboratorio a pacientes con diversos padecimientos degenerativos que no tienen tratamiento en la actualidad, como son las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, y la diabetes tipo 1, entre otras.

En relación con la utilidad terapéutica de esta tecnología, se debe ser cauto, ya que no es el primera avance moderna atractivo y "lógico" para emplearse como terapia en el manejo de padecimientos humanos; la realidad ha mostrado que el asunto es más complicado de lo esperado. Desde 2009 se anunció que la compañía farmacéutica Geron de California, EUA, había conseguido permiso de la FDA norteamericana (grupo gubernamental que regula la experimentación clínica) para realizar un ensayo clínico con estas células en un grupo de pacientes con lesiones agudas de la médula espinal. Se planeó un estudio de fase 1 para averiguar la seguridad y tolerancia de los pacientes al producto denominado GRNOPC1, que contiene células progenitoras neurológicas derivadas de CTE. Se planeó iniciar la investigación para la segunda mitad de 2009, pero se tuvo que posponer por casi un año, pues estudios adicionales en animales de laboratorio mostraron que en el sitio donde se puso el fármaco aparecían una serie de lesiones inexistentes con anterioridad. Tal vez sólo significa un retraso, pero además de desconocer el resultado que se va a obtener, muestra la aparición de imprevistos que ratifica la idea de que hay que ser cauto, en particular con lo que se dice, a fin de no desarrollar expectativas demasiado optimistas en la población potencialmente usuaria.

Por fortuna, la investigación de las iPSC, no sólo promete adelantos espectaculares en el campo de la medicina regenerativa, sino también en la creación de modelos de laboratorio de diferentes enfermedades, que permitiría estudiarlas de manera novedosa, incluyendo la búsqueda de nuevos tratamientos. Se pueden obtener células de un paciente con una enfermedad neurológica, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, y convertirlas en iPSC, diferenciarlas a células neurológicas y observar de forma longitudinal en una caja de Petri lo que le sucede hasta adquirir las lesiones propias de la enfermedad. Esto daría no sólo información sobre que le va pasando a las células, sino también qué efecto tendrían diferentes fármacos que pudieran agregarse al cultivo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 11

Genética y sociedad

EVOLUCIÓN

Quizá parezca extraño iniciar este capítulo con el tema de evolución, pero se debe a que el concepto de evolución orgánica es la piedra angular de la biología moderna y ha tenido una enorme repercusión sobre lo que el hombre piensa de sí mismo como individuo y como miembro de la sociedad. Entender qué es evolución es esencial para comprender otros conceptos que forman parte de este capítulo, como el de raza, sociobiología y eugenesia.

Charles Darwin y Alfred Russel Wallace llegaron de manera independiente a la conclusión de que la principal fuerza evolutiva es la selección natural. Ambos presentaron sus escritos en 1858 ante la *Linnean Society of London*. Es curioso que en el informe anual de esa asociación se asentara que nada importante había ocurrido en 1858, a pesar de que los conceptos presentados por los dos distinguidos naturalistas constituyen una de las grandes revoluciones intelectuales en la historia de la humanidad.

Darwin publicó su hipótesis en 1859, en un libro titulado *El Origen de la Especies*. Planteó que todos los organismos de la era actual, inclusive el hombre, provienen, con ciertas modificaciones, de organismos que existían de manera previa y que éstos, a su vez, tuvieron formas ancestrales. Los cambios en los seres vivos no son dirigidos y la principal fuerza que los produce es la selección natural. Ninguna planta o animal, ni siquiera el hombre, son producto de una creación especial o divina, y tampoco el hombre es el centro de todas las actividades del planeta. Si el ser humano se ha convertido en la especie dominante en la Tierra es por un proceso "ciego", el de la selección natural. Sus orígenes son los mismos que los del resto de los seres vivos. En última instancia, la teoría de Darwin se opone al antropocentrismo. Este concepto fue tan revolucionario como el de Copérnico, al negar que la Tierra fuera el

centro del Universo (geocentrismo) y que todos los cuerpos celestes se movían alrededor de ella, como pensaban Aristóteles y Ptolomeo.

Uno de los problemas principales para aceptar las ideas de Darwin es el concepto que se tiene acerca del tiempo, que es distinto de los lapsos requeridos para que evolucione una característica por selección natural. En efecto, las actividades suelen planearse considerando el tiempo, pero la referencia habitual es: ¿dentro de tres días podré ir al cine?, ¿el año que viene iremos de vacaciones a tal lugar? o ¿dentro de tres años, cuando termine mi carrera, podré casarme? etc., mientras para entender a Darwin hay que referirse a la escala geológica, que es muy diferente. La Tierra se originó hace 5 000 000 000 años y en el cuadro 11-1, publicado en 1968, se anota la fecha aproximada en que ocurrieron una serie de eventos (primera columna) y el tiempo relativo, si se distribuyen dichos eventos en el lapso de un año (tercera columna). Aunque algunas de las fechas no sean del todo exactas, el concepto fundamental no cambia. En efecto, hay quien cree que la antigüedad del hombre es mayor de 1 000 000 de años, pero nadie piensa que sea superior a los 4 o 5 millones de años, y aunque así fuera, la fecha relativa sería el mismo 31 de diciembre, pero un poco más temprano. El punto central por recalcar es que la presencia del hombre en la Tierra, como grupo civilizado, ocupa un lapso extraordinariamente corto del tiempo geológico.

Por otro lado, los que defienden la creación especial y divina de la vida piensan que la antigüedad de la Tierra oscila entre 6 000 y 10 000 años, y muchos estarían de acuerdo con dos obispos ingleses, uno en el siglo XVII y el otro en el XIX, que al sumar las edades de los patriarcas bíblicos concluyeron que la Tierra se formó en seis días consecutivos de 24 horas cada uno, y que el proceso se inició a las nueve horas del 23 de octubre del año 4004 a C. La oposición inicial a las ideas de Darwin es generada de manera principal por personas con profundas convicciones religiosas. No habría problemas entre ciencia y religión si esta última se ocupara de definir y fomentar los valores del individuo, y de desarrollar sistemas éticos del comportamiento humano, en lugar de "revelar" hecho antiguos, cuya investigación corresponde a la ciencia. La hipótesis de la creación divina es ajena a la ciencia, porque no existe procedimiento o método que pueda probar o eliminar las conclusiones a las que llegan sus defensores. Así, por ejemplo, el naturalista inglés

Cuadro 11-1. Tiempo real en años en que ocurrieron una serie de eventos y la fecha relativa de los mismos si hubieran ocurrido en un año

Fecha real	Evento	Fecha relativa
5 000 000 000	Origen de la Tierra	1 de enero
3 000 000 000	Formas vivas iniciales	26 de mayo
500 000 000	Invertebrados marinos	24 de noviembre
350 000 000	Plantas terrestres	5 de diciembre
205 000 000	Primeros dinosaurios	16 de diciembre
135 000 000	Mueren los dinosaurios	21 de diciembre
1 000 000	Aparece el hombre	31/12, 22:15 hs.
5 000	Primera civilización	31/12, 23:59:28
25	La bomba atómica	31/12, 23:59:30

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Philip Gosse, después de admitir todos los fundamentos proporcionados por Darwin para sustentar su teoría, dijo: ¡todo ello sólo prueba que el Creador hizo la Tierra hace 6 000 años, pero que le dio, a propósito, la apariencia de que tenía mucha mayor antigüedad, con el fin de probar la fe del hombre en su Creador!". La oposición actual al darwinismo la encabezan los proponentes del "diseño inteligente", que en lugar de usar argumentos bíblicos emplean datos "científicos" para oponerse a Darwin. En realidad, más que ciencia es pseudociencia lo que ellos plantean y no hay en realidad ninguna aportación cierta a la mesa de discusión.

La única forma lógica de explicar y entender la presencia del *Homo sapiens* en este planeta es a través del proceso evolutivo y existen numerosas evidencias que así lo sugieren de manera directa. Con independencia de que se acepte la creación divina de la vida o en el proceso de la evolución, puede aceptarse a priori que la flora y la fauna de las islas están relacionadas con las que habitan en tierra firme. Si los seres vivos se debieran a una creación divina, se esperaría que fueran idénticos los que viven en las islas y los que viven en tierra continental; en cambio, si el proceso es evolutivo, los animales o las plantas pertenecientes a las mismas especies pueden presentar diferencias más o menos evidentes, según el ambiente en que se desarrollan. Estas diferencias las observó y describió Darwin durante su famoso viaje en el barco *Beagle*. El otro tipo de datos que Darwin proporcionó en apoyo a la hipótesis de la evolución provienen de la anatomía y embriología comparadas. Según la hipótesis de la creación divina de la vida, no habría razón para que hubiera semejanzas anatómicas entre las distintas especies de seres vivos y sin embargo es indudable que existen.

Por otra parte, los fósiles que se encuentran en la corteza terrestre proporcionan una imagen, aunque fragmentada, del pasado. Los paleontólogos han descubierto que: 1) los fósiles que se encuentran en una capa terrestre difieren de los que están en otras; 2) el parecido entre las formas vivas actuales y los fósiles es mayor entre más reciente sea la capa terrestre analizada, y 3) el número de especies que ya han desaparecido es mayor que el de las actuales. Estos hallazgos han sido un apoyo sólido a la hipótesis de Darwin. Éstos y otros datos hicieron que en el siglo pasado muchos de los más connotados hombres de ciencia dijeran que para explicar los hallazgos paleontológicos es imposible aceptar una sola "creación" de la vida y que se requerían de 50 a 80 extinciones totales de la vida, seguidas de otras tantas creaciones.

Los argumentos posdarwinianos surgidos de diferentes disciplinas, pero en particular de la genética, apoyan de manera contundente la hipótesis de la evolución de las especies. El código genético es de hecho universal, igual para todas las especies vivas y aun en el tubo de ensayo se obtienen las secuencias de aminoácidos que deseen, mediante el control de la información (codones) suministrada para dirigir la síntesis. El estudio de diversas proteínas provenientes de animales de muy diferentes especies muestran, de manera consistente, que la secuencia de los aminoácidos de las proteínas equivalentes son más parecidas entre más cercanas son las especies. Por ejemplo, la enzima citocromo C, presente en todos los organismos vivos, tiene de 100 a 110 aminoácidos de longitud; la secuencia del citocromo C del hombre difiere en 43, 22, 14 y 12 aminoácidos, respectivamente, del citocromo C proveniente de la levadura, del atún, de la gallina y del caballo. El citocromo C del caballo difiere en sólo tres aminoácidos del que tiene el cerdo.

Al ordenar mediante computación el número de diferencias en los aminoácidos de varias proteínas de distintas especies, se ha establecido un árbol filogenético, al que incluso se le adjudican tiempos de divergencia de ancestros comunes, al usar lo que se ha llamado el "reloj molecular". Es el estudio del mtDNA el que ha hecho posible avanzar en el co-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nocimiento sobre la evolución del hombre moderno. El mtDNA tiene algunas ventajas sobre el DNA nuclear para el estudio de la evolución por varias razones: en el mtDNA se acumulan mutaciones con mucha mayor frecuencia que en el DNA nuclear, tales mutaciones suelen ser neutrales, por lo que no son eliminadas por la selección natural; el mtDNA se transmite sólo a través de la madre y no está sujeto al proceso de recombinación meiótica.

Entre los hermanos, el mtDNA es más parecido que en otros parientes más lejanos, pues sólo los separa de la madre una generación en la que se puedan acumular mutaciones. El parecido en el mtDNA disminuye conforme se aleja el parentesco. En efecto, los primos hermanos tienen en común a la abuela materna (dos generaciones) para acumular mutaciones, los primos segundos tienen en común a la bisabuela materna (tres generaciones) y así de forma sucesiva. Con los resultados de algunas de estas investigaciones se planteó hace poco la hipótesis de que el ancestro femenino común del hombre moderno, bautizada con el nombre de *Eva*, existió hace unos 300 000 años en África y que de ahí sus descendientes se diseminaron por el resto del planeta. Hoy día esta hipótesis es muy discutida y algunos investigadores están en completo desacuerdo con ella, porque piensan que el hombre moderno ha evolucionado de manera independiente en varias regiones del mundo y que el proceso ha sido mucho más largo, del orden de cuando menos 1 000 000 de años.

FUERZAS EVOLUTIVAS

Es fácil comprobar por medio de las matemáticas, según la ley de Hardy-Weinberg, que en ausencia de fuerzas selectivas, las frecuencias génicas no cambian a través del tiempo, siempre y cuando la población se encuentra en panmixia (ver capítulo 2). Se llama panmixia al hecho de que el genotipo no sea un factor que intervenga en la selección del cónyuge. En esta situación existen cuatro fuerzas evolutivas: mezcla genética, azar, mutación y selección natural.

Mezcla genética

Esta fuerza como agente de cambio es fácil de comprender. Ocurre cuando dos poblaciones diferentes de la misma especie se mezclan. Si un grupo de personas de raza negra se mezcla con uno de raza blanca y dado que el color de la piel está determinado de forma parcial por los genes, la población resultante será diferente a las dos que le dieron origen. Esto es evolución, la cual, por sí misma, no es buena ni mala, significa sólo cambio. Es probable que este mecanismo evolutivo tenga poco tiempo de operar en la especie humana, pues antes de que los medios de transporte permitieran el traslado masivo de personas de un lugar a otro, era difícil que dos grupos humanos diferentes se mezclaran. Aun en la actualidad, es poco probable que un aborigen australiano se mezcle con una indígena tarahumara.

El azar

El requisito para que el azar sea agente evolutivo es que la población sea muy pequeña, del orden de 100 a 150 individuos. En la actualidad es difícil imaginar un grupo formado por tan pocos sujetos, pero hace miles de años, cuando el hombre era cazador y recolecta-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ba plantas para vivir, el tamaño de las comunidades era de ese orden. Si en una comunidad de 100 individuos uno de ellos tiene determinado gen y por azar no se reproduce, el gen desaparece de la población y ese cambio es evolución. El otro mecanismo relacionado con el azar es el que se llama efecto de los fundadores. Si de un grupo pequeño de población se separan, por ejemplo, 10 individuos para iniciar otra comunidad, ésta será igual o muy parecida a la original, si la composición genética de los 10 individuos es representativa de la del grupo original. Si desde el punto de vista genético no es representativa, el nuevo grupo tendrá frecuencias génicas diferentes, habrá evolucionado. Es probable que el azar haya sido un mecanismo importante en la determinación de la estructura genética del hombre actual, ya que durante la mayor parte de su historia el ser humano ha vivido en grupos pequeños.

Mutación y selección natural

El término de selección natural se propuso para diferenciarlo de la selección artificial, usada por los criadores de animales o de plantas. Conviene analizar juntos estos dos mecanismos evolutivos, porque están relacionados de manera estrecha. La mutación es causa de que exista variabilidad genética, materia prima sobre la cual obra la selección natural. Para que aumente la frecuencia de un gen en una población, es indispensable que el individuo portador de ese gen deje mayor número de descendientes a la siguiente generación que quienes carecen de él.

La selección natural puede actuar por mortalidad o por fertilidad diferenciales. En el primer caso, los sujetos con la mutación mueren en menor proporción, o después que los otros, por lo que tienen más oportunidad de tener más hijos. En el segundo caso, los individuos con la mutación son más fértiles que los que no la tienen. La selección natural está relacionada de forma directa con la cantidad de hijos que tiene un sujeto, es decir, con la adaptabilidad reproductiva y no con las cualidades físicas o mentales de ese individuo. La adaptabilidad reproductiva (en inglés, *fitness*) de Beethoven, Lenin o Leonardo da Vinci fue de cero, ya que ninguno tuvo hijos y por tanto muy inferior a la de algún alcohólico iletrado y antisocial que tenga 5, 10 o más descendientes.

Las mutaciones ocurren con una frecuencia de relativa estabilidad en todos los genes y el valor adaptativo de ellas depende del ambiente en que ocurren. La misma mutación puede ser ventajosa en determinadas circunstancias y desventajosa en otras. Un ejemplo por completo hipotético: en un laboratorio de microbiología, un investigador prueba el efecto de distintos antibióticos sobre una bacteria; si de 1 000 000 de bacterias presentes en un frasco de cultivo, 10 son resistentes a la penicilina, al agregar este antibiótico al cultivo mueren todas las bacterias menos las 10 resistentes. Como las bacterias se reproducen con gran rapidez, en poco tiempo habrá de nuevo un millón de ellas, casi todas resistentes a la penicilina, pero alguna puede tener una nueva mutación que la haga resistente, por ejemplo, a la estreptomicina. El investigador añade ese antibiótico al frasco de cultivo y mueren todas las bacterias, excepto las resistentes a la estreptomicina; así, pronto la enorme mayoría de las descendientes será igual a ellas, es decir, resistieron a la estreptomicina. ¿Cuáles fueron las mutaciones en este ejemplo? Las que produjeron las bacterias resistentes a la penicilina y a la estreptomicina. ¿Cuáles fueron los agentes selectivos que permitieron la reproducción de un solo tipo de bacterias? La penicilina en el primer caso y la estreptomicina en el segundo. La selección natural actúa de manera ciega y en esta forma selecciona al que es más adaptable en determinado ambiente en un momento dado; al mejor organismo para sobrevivir y reproducirse en ese sitio y en esas condiciones.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

EVOLUCIÓN Y MEDICINA

Se acepta que para comprender bien la biología contemporánea debe incluirse el conocimiento de la influencia de los principios evolutivos en los procesos biológicos en un nivel individual y de población. Lo mismo es cierto para comprender los procesos biomédicos, llamados salud y enfermedad. En 2010 se publicó un libro denominado *Principles of Evolutionary Medicine* de Gluckman y colaboradores, que aparece en la bibliografía; del primer capítulo se obtiene mucho de lo que sigue.

¿Qué es la enfermedad?

Mientras que la medicina actual se enfoca a la salud, a la medicina evolutiva le interesa más cuáles son los determinantes de una "fitness" óptima, entendiendo el término como "adaptabilidad reproductiva", tal como ya se explicó, recordando que esto está ligado con las particularidades del medio ambiente. La diferencia conceptual entre salud y adaptabilidad reproductiva es crítica para definir lo que ambas significan. Véase el caso clínico hipotético de hipolactasia intestinal, fenómeno que se ha estudiado en México con cierta profundidad.

El caso clínico se trata de un joven indígena que recién arribó a la ciudad y después del desayuno, que incluyó dos vasos de leche, desarrolló diarrea explosiva, dolor y distensión abdominal, así como flatulencia. Nunca había consumido leche, que sí tomaron sus compañeros de mesa, los cuales eran de origen sueco y no tuvieron ninguna molestia **¿Por qué se sintió mal por ingerir una bebida normal, la leche?**

La leche de vaca, así como la de casi todas de otros mamíferos son ricas en lactosa, que para absorberse en el intestino delgado requieren de una enzima, la lactasa, que la desdobla en glucosa y galactosa. La gran mayoría de los humanos, 70% de ellos, disminuye la concentración de esta enzima después del destete y a los seis años de edad tiene una concentración menor al 10% de la que presentaba al nacer. La excepción en nuestra especie son los europeos del norte de ese continente y algunos grupos africanos, que se dedicaron desde hace 10 000 años al pastoreo, e incluyeron la leche dentro de su alimentación regular, lo cual les llevó a seleccionar una mutación en la región promotora del gen de la lactasa, que les permite sintetizar esta enzima de manera permanente y, por tanto, a consumir leche durante toda su vida. El joven indígena no tiene dicha mutación y por tanto no fabrica lactasa en su intestino; no pudo absorber la lactosa de la leche que consumió, que le produjo diarrea osmótica y gas, por la fermentación del azúcar por bacterias del intestino.

Los síntomas surgieron por una discrepancia entre su origen genético: una población indígena, donde la persistencia de lactasa es rara después del destete, y su nuevo ambiente, en que le tocó compartir con un grupo acostumbrado a consumir leche sin problema, por provenir del norte de Europa. Es interesante que en los textos médicos occidentales se considera a la inhabilidad de ingerir leche como un trastorno metabólico —hipolactasia del adulto—, pero desde el punto de vista evolutivo, la inhabilidad de digerir lactosa de este paciente es **normal** y ello lo comparte con 70% de la población mundial..

Lecciones por aprender

En **primer** lugar es que la comprensión del estado de salud de un sujeto puede depender del conocimiento que se tenga de su origen y cómo se comporta en el nuevo medio am-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

biente a que está expuesto. Este concepto de cómo se adapta un organismo a su medio ambiente es crítico en biología evolutiva, así como medicina evolutiva, donde la falta de adecuación entre ambas puede llevar a patología. La **segunda** lección es que no resulta fácil definir lo que es enfermedad. En ocasiones ocurren por la acción de agentes externos, como trauma e infección (en que tampoco se puede descartar la importancia de factores genéticos), pero en otras ocasiones es fácil atribuirlas a discrepancias entre la fisiología del individuo y el ambiente en que vive, ¿es correcto referirse a la baja concentración de lactasa en el adulto como una enfermedad, cuando el 70% de la población mundial la tiene?, además de carecer de síntoma alguno. ¿No es más correcto pensar que la minoría (30% del total) con la mutación dominante, que hace que persista la lactasa en el adulto, es la enferma?

La **tercera** lección se deriva del impacto de medios ambientes nuevos en diversas poblaciones. ¿Qué ocurrió en los grupos indígenas en América cuando entraron en contacto con los conquistadores europeos? Parece existir un límite en la capacidad de mantener homeostasis ante la variabilidad del medio ambiente en que se encuentran los sistemas vivos. La **cuarta** lección es que los hábitats humanos son cambiantes y que mucha de la variación resulta de la actividad del hombre. En el ejemplo presentado, el problema del paciente derivó de dos cambios: 1) la domesticación histórica del ganado y la presión selectiva para favorecer el genotipo que permite la ingestión de leche después del destete, que él no experimentó por tener un hábitat diferente; y 2) los cambios tecnológicos y sociales más recientes, que permiten el desplazamiento de grandes grupos de población, y su inserción y mezcla con grupos diferentes.

Causas proximales y causas fundamentales

Es importante señalar que las preguntas evolutivas (conocidas como *questions of ultimate causation*, que se traducen al español como "preguntas sobre las causas fundamentales o básicas") no se deben hacer de manera independiente de las habituales en el estudio de los enfermos. Una forma de entender el problema es considerar a la causalidad en dos niveles. El primero se refiere a los mecanismos moleculares, anatómicos, fisiológicos y fisiopatológicos que producen fenómenos biológicos, como resistencia a la insulina que lleva a diabetes tipo 2; infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), que puede derivar en SIDA; prolapso de un disco intervertebral, que genera dolor en la parte baja de la espalda, y una inflamación del apéndice que provoca apendicitis. Todas están serían **causas proximales** de las enfermedades mencionadas, pero existe otro nivel de explicación, como: ¿por qué hay gente que tiene la propensión a desarrollar resistencia a la insulina; cuál es la razón de que los humanos son susceptibles a la infección por HIV; qué lleva a que tantas personas desarrollen hernias de disco intervertebral, y por qué se nace con un órgano llamado apéndice que se puede infectar? Estas últimas preguntas se refieren a las **causas fundamentales**, cuyas respuestas corresponden al campo de la biología o de la medicina evolutiva, que llevan a un conocimiento más completo de la enfermedad.

DARWINISMO SOCIAL

El darwinismo revolucionó la biología, pero también tuvo efectos indeseables, como el llamado darwinismo social, debido a la interpretación errónea del concepto de la "permanencia del más fuerte en la lucha por la vida", que se utilizó como pretexto para justificar

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

desde el punto de vista biológico todo tipo de abusos de la clase dominante sobre la dominada.

Darwin indicaba que el más apto, o si se prefiere el más adaptado, no es el más educado, el más rico, el más fuerte o el ganador de una competencia deportiva, sino el que tiene mayor número de hijos que llegan a la edad reproductiva. La "aptitud" de un genotipo se mide en función de su contribución relativa a la poza genética (en inglés, *gene pool*) de las futuras generaciones. El concepto darwiniano de aptitud debe entenderse como la capacidad reproductiva del individuo y es independiente de cualquier juicio de calidad.

CONCEPTO DE RAZA

Se ha vuelto problemático (tal vez de mal gusto) en los círculos académicos hablar de razas en nuestra especie, tanto por el mal uso que se le ha dado al concepto como por los resultados del análisis comparativo de la secuencia del DNA en diferentes personas, que muestra la enorme similitud existente entre todos nosotros, los humanos. Sin embargo algo debe decirse sobre ello. En realidad, la polémica sobre la igualdad o desigualdad de los hombres continúa a pesar de que, en rigor, no hay problema real al respecto. Theodosius Dobzhansky, distinguido genetista ruso-estadounidense, afirmó: "todos los hombres han sido creados iguales y sin embargo no son todos idénticos; el concepto de igualdad proviene de la ética y la igualdad entre los hombres no se predica sobre la base de la identidad biológica, dos personas no tienen que ser gemelos idénticos para tener iguales derechos ante la ley".

Las diferencias entre las personas existen tanto de un mismo grupo como entre grupos diferentes. Por lo general, la variabilidad entre los individuos de un mismo grupo se percibe en relación con alguna(s) características(s) particular(es): un sujeto es más alto o más bajo que otro, tiene la piel un poco más o menos oscura, es más o menos trabajador, etc., pero cuando se comparan conjuntos de individuos, lo primero que se hace es darles un nombre y después se les asigna una serie de características, con frecuencia negativas, que se supone son comunes a todos los sujetos que forman el grupo. Esto crea estereotipos, que en realidad describen a algunas personas de cada población y ocultan la gran variabilidad que existe dentro de cada comunidad. Hay muchas formas en las que se subdivide a los miembros de la especie: según el sexo, en hombres y mujeres; por la estatura, en altos y bajos, y una de tantas clasificaciones es la que divide a los seres humanos en razas.

Se han propuesto numerosas clasificaciones raciales, muchas de ellas llenas de prejuicios, como la clasificación propuesta en 1738, que divide a la especie humana en cuatro grandes grupos: 1) americanos, que son tenaces, libres y gobernados por la costumbre; 2) europeos, ligeros, vivos, inventivos y gobernados por ritos; 3) asiáticos, crueles, soberbios, mezquinos y gobernados por la opinión, y 4) africanos, que son astutos, lentos, negligentes y gobernados por caprichos. Además de que es evidente que esta clasificación no fue hecha por un asiático o un africano, el problema central estriba en que se basa en criterios de conducta e ideas preconcebidas, que no tienen nada que ver con las características biológicas.

En la vigésima edición del *Diccionario en español* de la Real Academia Española dice que "raza", en su acepción biológica, es "cada uno de los grupos en que se dividen algunas especies botánicas y zoológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia". Al referirse a las razas humanas en particular, en el mismo diccionario se lee: "son grupos de seres humanos que por el color de la piel y otros caracteres se distinguen en raza

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

blanca, amarilla, cobriza y negra". Estas definiciones señalan que los rasgos que distinguen a las razas son de tipo hereditario, es decir, biológico, en lo cual hay completo acuerdo.

Para comprender mejor el concepto biológico de raza cabe suponer que el propietario de un zoológico marciano quiere enriquecerlo con un hombre y una mujer del planeta Tierra y le hace este encargo a su mejor cazador. Para que pueda realizar la tarea, le proporciona una serie de características de los seres humanos que evite cualquier equivocación; las características pueden ser que pertenecen al reino animal (no son plantas), tienen columna vertebral y cuatro extremidades (no tienen cola), las uñas son planas, la posición es erecta o semierecta, tienen el cerebro relativamente grande, y que la única especie que existe en la actualidad del género *Homo* es la *sapiens*. Con esos datos proporcionó al cazador las características propias de todos los miembros de la especie humana y si el marciano quiere un tipo particular de *Homo sapiens* puede añadir algunas otras características que describan a alguna raza en particular, como el color de la piel.

Es pertinente señalar que aun entre gente instruida se confunde con frecuencia raza con idioma, cultura y nacionalidad. No es raro oír hablar, por ejemplo, de la raza latina, para referirse a las poblaciones que hablan idiomas derivados del latín, como francés, italiano y español, cuando grupos biológicamente diferentes pueden hablar la misma lengua. En Estados Unidos, los descendientes de asiáticos, africanos o caucásicos hablan inglés y pertenecen a tres grupos raciales distintos desde el punto de vista biológico. La confusión de raza con cultura también es frecuente. Hablar de la cultura negra o de la raza judía es incorrecto. No existe una cultura común a todas las poblaciones negras y los diferentes grupos judíos tienen características culturales en común, pero estructuras biológicas distintas. Por último, decir raza francesa, alemana o española tiene un doble elemento de confusión. El ser francés, alemán o español puede referirse al idioma o a la nacionalidad, que no tienen que ver con el concepto de raza, porque ni la lengua ni la nacionalidad se trasmiten por herencia biológica. La nacionalidad, como el lenguaje y la cultura no están determinadas por la genética y se adquieren según el lugar donde se nace o cuando se llenan los requisitos legales establecidos por algún país para conceder la ciudadanía.

En la definición citada de raza se hace hincapié en que las características distintivas de las razas se transmiten por herencia o, dicho en otra forma, los caracteres que distinguen a las razas son hereditarios y determinados por la genética. Las variaciones entre las razas se deben a diferencias en las estructuras genéticas. De acuerdo con estos conceptos, Dobzhansky define como raza "a las poblaciones que se diferencian en la frecuencia de algunos genes" y Harry Laughlin considera como raza "a grupos de individuos entre los cuales el intercambio de genes ha estado restringido por algún tiempo". Ambas definiciones contienen dos elementos fundamentales: 1) eliminan los estereotipos fenotípicos basados en características superficiales, como el color de la piel o de los ojos, la forma del pelo, etc., y 2) implican la posibilidad de cambio con el tiempo.

Raza es un concepto biológico válido para todos los seres vivos. Se quiera o no, existen razas de plantas y de animales, incluido el hombre. El problema no es si hay o no razas, sino la interpretación indebida que de forma crónica, persistente y obstinada se le ha dado al concepto. Las evidentes desigualdades sociales que existen entre los hombres —ricos y pobres, poderosos y débiles, amos y esclavos— no son determinadas por la genética y son irreconciliables con el concepto filosófico de la igualdad universal del hombre. Algunos consideran que las diferencias han sido dadas por la naturaleza o por el Creador, y a la primera o al segundo responsabilizan de que haya grupos de individuos que sean más o menos trabajadores, más o menos inteligentes, etc., con lo que se soslaya la posibilidad de cambio y se sostiene la necesidad "natural" del *status quo*.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los genes forman parte de los cromosomas y todos los individuos normales de una especie tienen la misma cantidad de cromosomas. Para conocer la frecuencia y distribución de un gen en una población es necesario investigar la característica que determina ese gen, para de ahí deducir la composición genética. Para hacer eso, en condiciones ideales, se requiere que: 1) la característica sea determinada de manera genética y que el ambiente influya poco en su expresión fenotípica y 2) que se conozca la forma en que se hereda esa característica. Ninguna de estas dos premisas se cumple a cabalidad con las características que se usan de manera tradicional para clasificar a los humanos en razas. En efecto, la forma de la cabeza, nariz y labios, color de la piel, estatura e inteligencia, son rasgos modificados por el ambiente y sólo se sabe que se heredan en forma multifactorial, es decir, que muchos genes intervienen en su expresión, por lo que no se puede deducir el genotipo o estructura genética de un individuo por tales características.

En cambio, otras particularidades sí cumplen con las premisas mencionadas, como los grupos sanguíneos y otros marcadores genéticos utilizados para clasificar diferentes poblaciones. Estos marcadores genéticos tienen como denominador común que están presentes desde el nacimiento, no se modifican en el transcurso de la vida y su expresión no es modificada por el ambiente. Hay además métodos precisos y objetivos para identificarlos y se conoce muy bien cómo se heredan. Tienen también la gran ventaja de que no determinan un prototipo fenotípico e establecido de forma prevista como bueno o malo. En efecto, nadie siente admiración, antipatía o desprecio por un grupo de individuos, por el hecho de que tenga mayor frecuencia del grupo sanguíneo O, baja proporción de haptoglobina 1-1 o ausencia de variantes de la transferrina.

Es pertinente describir algunos ejemplos del hecho de que diferentes grupos humanos tienen los mismos genes, pero con distintas frecuencias. En el cuadro 11-2 se observan las frecuencias de los genes que determinan los grupos sanguíneos ABO y MN en los navajos, esquimales, ingleses y aborígenes australianos. Los navajos y esquimales son idénticos en la frecuencia de los genes del sistema MN, pero diferentes en el ABO. Por otra parte, los ingleses y los aborígenes australianos son muy parecidos en cuanto al sistema ABO, pero diferentes en el sistema MN. Esto muestra la variación que hay en los distintos sistemas genéticos en diferentes grupos humanos, y que unas poblaciones se parecen en algunas frecuencias génicas y difieren en otras.

Cuadro 11-2. Frecuencia de los genes de los sistemas de grupos sanguíneos ABO y MN en cuatro poblaciones diferentes

Genes	Frecuencia en por ciento			
	Navajos	Esquimales	Ingleses	Aborígenes australianos
A	1	33	25	22
B	0	3	5	2
O	99	64	70	76
M	91	91	52	18
N	9	9	48	82

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Para estudiar desde el punto de vista genético a las poblaciones y clasificarlas, conviene examinar la mayor cantidad posible de marcadores genéticos. Se debe hacer hincapié en que lo distinto en las poblaciones es la frecuencia relativa de los genes de un sistema, pero por lo general son idénticos entre sí. En efecto, el gen que determina el grupo sanguíneo A de un navajo es igual al gen que produce el mismo grupo sanguíneo en ingleses, esquimales o aborígenes australianos. Otro hecho de interés es que algunos de estos marcadores genéticos son casi exclusivos de ciertos grupos étnicos y se convierten en excelentes marcadores antropológicos que permiten conocer las contribuciones genéticas ancestrales en la formación de las poblaciones actuales. En el cuadro 11-3 se muestran algunos ejemplos de ciertos marcadores genéticos, que tienen distribución étnica particular, con la característica de que algunos de ellos (las hemoglobinas S, C y E, y las variantes A y B de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica) son la causa de enfermedades que, por lo general, se observan en los sitios donde son frecuentes los genes causales o en el lugar donde han emigrado estas poblaciones.

COMPOSICIÓN GENÉTICA DE LA POBLACIÓN MEXICANA

Bastaría con analizar la frecuencia de la hemoglobina S en indígenas, españoles y mestizos mexicanos (cuadro 11-4), para concluir que tiene variaciones muy acentuadas, lo cual indica que la composición genética de la población en México es heterogénea. El hecho de que la frecuencia de la Hb S sea alta en los mestizos de ambas costas sugiere que esa Hb fue introducida a nuestro país por los esclavos africanos traídos en los primeros años de la dominación española.

Para conocer la influencia que tuvieron españoles, indígenas y negros en la composición genética de las poblaciones mexicanas actuales, se han realizado algunos estudios con varios marcadores genéticos. Es evidente que en el país no hay grupos indígenas puros, pero sus genes sí son preponderantes en las poblaciones, que en el cuadro 11-5 se agrupan bajo el rubro de indígenas, con un mínimo de 62.7% en los huastecos y un máximo de 91.2% en el grupo huichol, lo que se explica por el aislamiento geográfico de estos últimos. Los resultados obtenidos en la costa este confirman que hay una gran proporción de genes africanos en esos lugares, así como en algunas poblaciones de la costa oeste, como

Cuadro 11-3. Distribución geográfica de algunos marcadores genéticos

Marcador	Presente en
G-6-PD A + y A-	Negros africanos
G-6-PD + y B-	Cuenca del Mediterráneo
Hemoglobinas S	África ecuatorial
Hemoglobinas C	Oeste de África (Ghana)
Hemoglobinas E	Sur y sureste de Asia
Grupo sanguíneo Diego	Amerindios
Grupo sanguíneo V	Negros africanos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 11-4. Frecuencia de la hemoglobina S en varios grupos mexicanos. Se considera como indígenas "puros" a la comunidades supuestamente no mezcladas, con base en que son monolingües (no hablan español) y otras características

		Sujetos con Hb S	
Grupo estudiado	**Número de individuos**	**Número**	**Por ciento**
Indígenas "puros"	2 415	3	0.12
Españoles	469	0	0.00
Ometepec (Gro.)	406	17	4.18
Cuajinicuilapa (Gro.)	418	41	9.80
Tamiahua (Ver.)	109	13	11.92
Paraíso (Tab.)	160	11	6.87
Mestizos del D.F.	1 430	1	0.07

en el municipio de Cuajinicuilapa (cuadro 11-4), en el que la frecuencia de la Hb S es casi tan elevada como en Tamiahua, Veracruz, en donde 40.5% de los genes es de origen africano (cuadro 11-5). En los mestizos del Distrito Federal, León, Mérida, Oaxaca, Puebla y Saltillo, la muestra se obtuvo de la población universitaria estatal o de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el caso del D.F. En todos esos sitios, el componente principal es el indígena, sobre todo en Oaxaca. Es interesante mencionar que los genes de origen negro se encuentran en los mestizos de las seis ciudades mencionadas, lo cual muestra que la influencia de la inmigración africana no sólo es patente en las costas sino en todo el país. Es interesante señalar que otros estudios sugieren que la proporción de genes "blancos" aumenta conforme mejora la condición socioeconómica del grupo estudiado. En una investigación realizada en el Distrito Federal entre alumnos de escuelas particulares, se apreció que el componente génico español aumentaba a 71%, a expensas de los genes indígenas. En la ciudad de Monterrey, en el noreste de México, se ha observado que la frecuencia del grupo sanguíneo O es muy superior en los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, en comparación con los individuos que se atienden en los hospitales privados. Conviene mencionar que las consideraciones mencionadas se basan en el análisis de marcadores genéticos un tanto antiguos. Sin embargo, dichos resultados se han ratificado en lo general con tecnología moderna en diferentes partes de la república, incluyendo el análisis de miles de SNPs realizado de manera reciente en el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

SOCIOBIOLOGÍA

La sociobiología es una disciplina híbrida que incorpora conocimiento de etología (estudio científico de la conducta animal), ecología (estudio de la relaciones entre los organismos y el ambiente) y genética, y tiene como propósito conocer las propiedades biológicas generacionales de las sociedades, incluyendo la humana. La idea de que la inteligencia, por ejemplo, está determinada de manera fundamental por los genes es en realidad antigua y

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 11-5. Proporción de ancestros españoles, indios y negros en nueve grupos indígenas, y once poblaciones de mestizos, cinco de ellas costeñas

	Proporción de ancestros		
Grupos o poblaciones	**Españoles**	**Indios**	**Negros**
Indígenas:			
Cora	0.200	0.792	0.008
Chol	0.222	0.778	-
Chontal	0.167	0.783	0.050
Huasteco	0.373	0.627	-
Huichol	0.088	0.912	-
Mazateco	0.166	0.834	-
Nahua	0.296	0.704	-
Totonaco	0.146	0.854	-
Zapoteco	0.259	0.741	-
Mestizos: costa este			
El Carmen (Camp.)	0.284	0.432	0.284
Paraíso (Tab.)	0.309	0.474	0.217
Saladero (Ver.)	0.312	0.386	0.302
Tamiahua (Ver.)	0.288	0.307	0.405
Veracruz (Ver.)	0.350	0.394	0.256
Mestizos:			
Distrito Federal	0.408	0.562	0.030
León (Gto.)	0.403	0.513	0.084
Mérida (Yuc.)	0.429	0.512	0.059
Oaxaca (Oax.)	0.306	0.676	0.018
Puebla (Pue.)	0.330	0.563	0.107
Saltillo (Coah.)	0.380	0.547	0.073

se había expresado mucho antes de que existiera la sociobiología. Darwin escribió en su autobiografía: "estoy de acuerdo con Francis Galton en que la educación y el ambiente producen un efecto muy pequeño sobre la mente de cualquier individuo y que todas nuestras cualidades son innatas".

De manera reciente, varios investigadores han expresado la posibilidad de que la conducta humana esté, en buena parte, determinada por la genética. Frank Macfarlane Burnet, Premio Nobel de Medicina en 1966, considera que la inteligencia, la conducta antisocial, la agresividad, las relaciones interpersonales, el bien y el mal, el poder y, en general ,todos los aspectos del comportamiento humano, dependen también de la estructura y función del sistema nervioso, determinado por la genética. Reconoce, sin embargo, que estos aspectos específicos del comportamiento dependen del ambiente, interactuando con la estructura genética.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Algunos estudios relacionados con la inteligencia, efectuados en animales inferiores, son relevantes. Si se enseña a un grupo heterogéneo de ratas cómo encontrar el camino de salida a través de un laberinto, hay unas que aprenden más rápido que otras; si después se separan las ratas que aprendieron con rapidez de aquellas a las que les costó trabajo hacerlo, y ambos grupos se cruzan entre sí por separado, las rápidas con las rápidas y las lentas con las lentas, después de 20 generaciones, la más lenta de las ratas proveniente del grupo que aprendió rápido es más veloz en encontrar el camino a través del laberinto que la más rápida de las que provienen del grupo que aprendió de manera lenta. Asimismo, si para investigar diferentes aspectos de la conducta se comparan las ratas procedentes de cepas que se han conservado puras genéticamente, se observa que las ratas pertenecientes a ciertas cepas son más capaces para aprender algunas conductas que las procedentes de otras cepas. Esas observaciones sugieren que la capacidad de las ratas para aprender, que puede ser equivalente a la inteligencia humana, depende de la composición genética de las diferentes cepas de ratas.

En relación con la agresividad y con la capacidad de establecer relaciones interpersonales, se sabe que las ratas que pertenecen a ciertas cepas puras salen siempre vencedoras, en igualdad de tamaño y peso, en las peleas contra las de otras cepas también puras. Esta observación puede interpretarse en el sentido de que la agresividad está también controlada por la genética. Algo similar puede deducirse del comportamiento de los ratones de distintas líneas puras en situaciones de pelea; los ratones de la cepa denominada negra C57B1 siempre salen vencedores contra los de la llamada agouti C3H, y los ratones de estas dos cepas vencen a los de la cepa A, que es el ratón blanco. Vale la pena mencionar, sin embargo, que la estimulación de la confianza de algunos ratones mediante el arreglo artificial de las peleas, para que tengan éxito contra otros ratones que suelen ganarles, puede invertir la situación, lo que parecería indicar que las modificaciones del ambiente influyen sobre el comportamiento.

La parte fundamental del argumento de Burnet es que aquellas características de la conducta del hombre que fueron ventajosas durante los miles de años que vivió como cazador y recolector, se fueron seleccionando a través del tiempo y están presentes en la actualidad. Aun cuando las modalidades actuales de la expresión de esas características dependen de manera parcial de las circunstancias ambientales, el origen es de base genético e imposible de cambiar en forma brusca. La agresividad, por ejemplo, se puede concebir como la capacidad para lograr una meta sobreponiéndose a todos los obstáculos y es una característica todavía masculina en esencia, que no se correlaciona con la inteligencia, y que tiene expresiones aceptables en la sociedad actual, como autoridad, liderazgo, valor físico y, tal vez, persistencia.

Razonamientos similares a los anteriores ha expresado Edward Osborne Wilson, el defensor más destacado de la sociobiología. Dice que el comportamiento humano, en sus más variadas manifestaciones, como la religión y el altruismo, por ejemplo, está determinado por la genética. Aunque esta postura es poco aceptada por los intelectuales liberales del campo de las humanidades, eso no significa que esté equivocada. Sea como sea, de manera reciente se han destacado con verdadera furia opiniones y argumentos esgrimidos por los sociólogos y otros humanistas, que se oponen de forma categórica a la sociobiología y, en particular, al determinismo biológico de la conducta. Estas discusiones difícilmente pueden esclarecer el problema, porque los argumentos sostenidos por unos y otros no pueden ser desmentidos de manera objetiva.

A lo largo de este libro se ha sostenido que de manera práctica todas las características humanas resultan de la interacción entre la estructura genética del individuo; el

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ambiente y la conducta no escapan a este principio. Lo que hace falta averiguar es cuál es la participación relativa de cada factor en el delineamiento de la conducta humana. Si se demostrase que el factor fundamental es el componente genético, poco se podría hacer para evitar que las tendencias de conducta negativa del hombre pudieran llevar en el futuro, más o menos lejano, a la destrucción de la propia especie. En cambio, si el ambiente fuera el determinante primario de la conducta o cuando menos un factor significativo, podría verse el futuro con más optimismo, pues cabría la posibilidad, por ahora teórica, de modificar ciertos factores ambientales y así disminuir las tendencias a conductas negativas del hombre.

EUGENESIA

Eugenesia es una palabra creada por Francis Galton para referirse a los programas destinados a mejorar la estructura genética de la humanidad a través de apareamientos dirigidos. Los espectaculares éxitos obtenidos para mejorar muchas especies de plantas y animales, aunado a la impresión de que la especie humana se está deteriorando, ha hecho que algunos piensen que conviene mejorarla de alguna manera. El ejemplo de las plantas y los animales debe analizarse e interpretarse con mucha cautela, pues lo que se considera mejoría en una especie animal o vegetal, casi siempre está relacionado con el valor comercial y no de forma necesaria con el biológico. Así, obtener melones híbridos de la variedad "sin semilla" se considera un éxito, porque aumenta el precio de la fruta y no importa que el melón "mejorado" sea estéril y no pueda reproducirse. El objetivo de los criadores de animales y de los agricultores es aumentar el valor monetario de los productos que obtienen a través de cruzas seleccionadas, con independencia de que haya o no deterioro biológico de la especie. Es obvio que no es lo mismo cuando se trata de la especie humana y sería preciso valorar los pros y contras al pretender establecer programas para mejorar al hombre desde la genética.

CAUSAS DE DETERIORO DE LA ESPECIE HUMANA

Los que consideran que la especie humana se está deteriorando, señalan tres fenómenos como causa.

Estratificación socioeconómica de la fertilidad

Según eso, se supone que los individuos de condiciones socioeconómicas más bajas son los que dejan más hijos para las generaciones siguientes, es decir, la descendencia aumenta conforme disminuye el nivel socioeconómico, de manera que son más fértiles los campesinos que los obreros no calificados, éstos más que los obreros calificados y así de forma sucesiva hasta llegar a los profesionales y los altos ejecutivos. La premisa, que no puede aceptarse como universal, es que la condición socioeconómica refleja de manera directa el "valor biológico" de los individuos. Para poder demostrar lo anterior, sería necesario, para empezar, que se viviera dentro de un sistema político en que todos los individuos, con

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

independencia de su origen, tuvieran las mismas oportunidades de desarrollo. No existe una sociedad con estas características, pero además, desde el punto de vista genético, no importa cuántos hijos nacen sino cuántos de ellos sobreviven y llegan, a su vez, a tener descendencia. Por otra parte, la gran mortalidad infantil, característica de los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, tendería a compensar la mayor cantidad de nacimientos entre las clases más necesitadas.

Efecto disgenético de la medicina

Los avances en la medicina permiten que vivan y se reproduzcan individuos con padecimientos genéticos que antes fallecían en la infancia o en la juventud. Los pacientes con diabetes juvenil, por ejemplo, tienen ahora mayor probabilidad de tener hijos, que la que tenían antes del descubrimiento de la insulina, y algo similar ocurre con otras enfermedades. Pero si bien es cierto que ahora se reproducen individuos con defectos genéticos que antes no lo hacían, es verdad, asimismo, que un número considerable de personas sin trastornos genéticos que morían antes de reproducirse ahora viven y tienen descendencia.

Incremento de las agresiones ambientales sobre el material genético

Cada vez hay más exposición a los efectos de las radiaciones ionizantes, productos químicos nocivos más diversos y a un incesante aumento de la contaminación del aire y del agua, con sustancias capaces, cuando menos en teoría, de dañar a los cromosomas y producir mutaciones genéticas. Éste es quizá el peligro más real de los tres que se han señalado en relación con el posible deterioro de la especie humana.

Aunque no existen pruebas de ese supuesto deterioro de la especie humana, vale la pena meditar sobre cuáles podrían ser las medidas que lo pudieran evitar y que permitieran mejorar la especie. El tema no es fácil y ya Joshua Lederberg decía que pocos tópicos son tan difíciles de discutir de manera racional como la posible aplicación de los conocimientos en genética para el bienestar del hombre. El problema se vincula, además, como lo demostraron los cientos de miles de personas asesinadas durante el auge del nazismo, con asuntos tan delicados como racismo, sobrepoblación, genocidio escondido, debates religiosos sobre el aborto, anticoncepción y muchos otros. Después de esas consideraciones, se retoma el tema de la eugenesia para decir que puede ser negativa o positiva.

EUGENESIA NEGATIVA

Es el conjunto de medidas que buscan disminuir en una población la frecuencia de genes indeseables. La manera más eficaz de lograr este objetivo es evitar la reproducción de los individuos capaces de transmitir tales genes. En teoría, la utilidad de la eugenesia negativa depende del tipo de enfermedad, que se quiera erradicar. El beneficio máximo podría esperarse en algunas aberraciones cromosómicas, como el síndrome de Down, en que bastaría que las mujeres mayores de 35 años de edad no tuvieran hijos, para que en una generación la frecuencia del síndrome disminuyera en 50%. En cambio, la baja en las

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuencias de los genes que producen enfermedades recesivas sería extraordinariamente lenta y de poco efecto, ya que los individuos afectados homocigotos casi nunca se reproducen y los heterocigotos suelen ser asintomáticos y constituyen un grupo numeroso de manera relativa, como para que se pueda evitar su reproducción. Se calcula, además, que todo ser humano tiene de 1 a 4 genes recesivos anormales.

Desde el punto de vista práctico, la dificultad más sobresaliente para la aplicación de la eugenesia negativa es cómo evitar que determinados individuos se reproduzcan. Hay quienes piensan que esa decisión debe ser personal, mientras que otros creen que de ser así, la medida sería inútil, y que la limitación de la reproducción debería ser obligatoria para aquellos que tengan genes indeseables, aduciendo que los derechos de la sociedad están por encima de los derechos individuales. Esta última actitud es peligrosa y se considera que la eugenesia negativa debe ser voluntaria y para que sea efectiva se necesita que la gente conozca qué son las enfermedades hereditarias y cómo pueden prevenirse. Esta información debe impartirse tanto en las escuelas como en las instituciones de salud. Cuando se menciona que la eugenesia negativa puede ser útil, no quiere decir que se espera que con esas medidas disminuya de manera considerable la frecuencia de los genes indeseables, sobre todo de los recesivos, en la población general, sino que sean efectivas para disminuir en las familias con riesgo de tener hijos afectados el número de éstos. Es pertinente decir que la práctica de la genética médica en la actualidad se considera por algunos como una forma de eugenesia. Desde el punto de vista del autor de este capítulo no es así, ya que la eugenesia implica una práctica obligatoria para la población, con el fin de mejorar la especie, mientras que las opciones en genética médica son voluntarias y buscan disminuir el sufrimiento de los enfermos y sus familias, y no mejorar la especie.

EUGENESIA POSITIVA

Con la eugenesia positiva se busca mejorar la especie, al favorecer la reproducción de los individuos mejor dotados desde el punto de vista genético. Ese objetivo se puede conseguir de varias maneras. Una es la inseminación artificial en las parejas en que el hombre es infértil. En estos casos, hasta hace poco, se procuraba que el donante fuera joven y sano, pero no se consideraban por lo general las características morales e intelectuales. Hoy día se ha pretendido crear bancos de semen de individuos considerados excepcionales en cualquier rama de la ciencia, de las artes o del deporte, a fin de usarlos para la inseminación artificial cuando una mujer o una pareja desean tener un hijo con dotes especiales. Aunque la idea, a primera vista, no parece del todo disparatada, si se medita un poco puede concluirse que los resultados podrían ser impredecibles y desconcertantes, pues las cualidades mencionadas no son proporcionadas sólo por factores genéticos y además habría que considerar que cada uno de los progenitores sólo proporciona 50% de los genes a su descendencia. Otra forma de eugenesia positiva sería estimular la reproducción de las parejas supuestamente "buenas" desde el punto de vista biológico, otorgando incentivos económicos o de otra índole por cada hijo que tuvieran.

Con independencia de que esas medidas sean aplicables o no, hay varios problemas que hasta ahora no se han resuelto, como: 1) decidir no sólo cuáles características humanas son "buenas", sino cuáles lo seguirán siendo dentro de 1 000 o 5 000 años; 2) aun cuando pudiera llegarse a un acuerdo sobre qué características son "buenas", habría que saber cuáles serían los apareamientos a fomentar para obtenerlas; 3) para seleccionar a las

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

parejas "buenas" sería necesario crear un comité formado por individuos con características muy particulares, para garantizar su objetividad. Para formar ese comité bastaría lo que afirma Jérôme Lejeune con ironía: "reunir a un grupo de personas que no han nacido en ninguna parte, que no pertenezcan a religión alguna y que no formen parte de ningún grupo humano". Ahora bien, decir que no se sabe cuáles características son "buenas" no es exagerado. Albert Szent-Györgyi ha dicho que si se hace una lista de los crímenes más comunes en orden decreciente de gravedad, como asesinato, robo, violación, destrucción y mentira, se verá que son considerados como tales si son cometidos por individuos dentro de su propio grupo social, pero que, de manera paradójica se convierten en "virtudes" cuando alguien del grupo los ejecuta contra otros. En efecto, diplomáticos y gobernantes son recompensados por decir las mentiras más increíbles, los miembros del ejército son condecorados por su capacidad para destruir y matar, la conquista de territorios añade prestigio a la gloria nacional, y el rapto de las mujeres sabinas todavía se considera un capítulo heroico de la historia romana.

Es importante señalar que todas las medidas eugenésicas tienen un inconveniente biológico y es que tienden a disminuir la variabilidad de la especie, fundamental para la supervivencia, porque permite la adaptabilidad. La preservación de algunas características, que ahora parecen negativas, pudiera ser favorable en otras circunstancias. He aquí un ejemplo, producto de la imaginación: una hipotética enfermedad autosómica dominante en que los individuos heterocigotos afectados tienen retraso mental profundo, son fértiles y además son resistentes a los efectos de la radiación atómica. Si se desatara una guerra nuclear de tal magnitud que fallecieran todos los habitantes de la Tierra, excepto los enfermos por ser resistentes a la radiación, entonces estos sobrevivientes retrasados mentales se vuelven seres intelectualmente normales, puesto que no existirían más inteligentes en el planeta. Además, por ser fértiles, tendrían hijos, de los cuales 25% serían homocigotos afectados, quizá con mayor retraso mental que los progenitores; 50% serían heterocigotos como los padres, y 25% homocigotos no afectados y, por tanto, más inteligentes que los demás. Así el mundo empezaría de nuevo su marcha.

EUFENESIA

La eufenesia busca mejorar el fenotipo por medios biológicos. El término fue propuesto en el decenio de 1920-29 por el soviético N.K. Kolster y sugerido por el norteamericano Lederberg 40 años después. En esencia se trata de incorporar a la medicina preventiva y a la terapéutica los avances logrados en los últimos años en diversas disciplinas, como la biología molecular. Las medidas eugenésicas son de efectos muy lentos y con frecuencia inaceptables por la sociedad, mientras que con la eufenesia se podrían tener resultados inmediatos, al formar parte de la práctica médica ordinaria. La idea básica sería no preocuparse del genotipo sino tratar las manifestaciones negativas de éste, como las enfermedades, al encontrar el tratamiento adecuado. Un ejemplo real de eufenesia es el tratamiento dietético de la fenilcetonuria y de la galactosemia, con el que se evitan las manifestaciones fenotípicas indeseables del genotipo anormal. La "compostura" de genes mediante la ingeniería genética, recién iniciada en el hombre, de seguro será una medida eufenésica muy poderosa.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRUEBAS GENÉTICAS POR INTERNET

El acceso generalizado a Internet ha modificado de manera sustancial la forma de tener acceso a cuestiones desconocidas o novedosas. Esto ha tenido varios efectos benéficos, pero no en todo, y parecería que uno negativo es la oferta por radio y televisión de diversos productos "milagro" que curan o mejoran todo, y que no tienen ningún sustento científico. Un mal menor es la oferta de las pruebas genéticas por Internet, que tienen alguna base científica, pero que requieren regularse muy bien, a fin de no dañar a la población.

El desarrollo de dichas pruebas, en su mayoría diagnósticas, tiene algún tiempo, pero a partir del conocimiento de la secuencia del genoma humano, su desarrollo ha sido explosivo. Desde hace más de cinco años se empezaron a ofrecer dichos estudios para el diagnóstico de varias enfermedades, lo que se conoce como DTC (del inglés, *Direct-to-consumer genetic testing*), que se puede traducir como pruebas genéticas directas para el consumidor. El asunto ha sido motivo de preocupación en diversos países, y aun cuando en la actualidad no sea común su uso en México, parece pertinente discutirlo, ya que no es difícil que esto ocurra cuando menos en el área conocida como genética nutricional, que tiene que ver con recomendaciones dietéticas y el uso de suplementos alimenticios basados en el conocimiento, todavía insuficiente, de dicho genoma.

La diferencia fundamental entre las DTC y las pruebas genéticas tradicionales estriba en que en la primera, tanto la solicitud de la prueba como la decisión derivada de su resultado, la realiza el paciente sin intervención de un intermediario, casi siempre un médico, lo que no ocurre en el contexto habitual. Las pruebas se ofrecen y venden por Internet y cuando el usuario las compra, recibe del vendedor un material para obtener la muestra biológica, que puede ser un simple hisopo para recoger células por raspado de la mucosa bucal, y se le regresan para procesarlas. Al cabo del tiempo convenido, el consumidor recibe los resultados con recomendaciones de qué hacer al respecto. Las supuestas ventajas son que aumentan la posibilidad de acceder a diversas pruebas genéticas, lo que refuerza la autonomía y el poder de decisión del usuario. Además, se argumenta que incrementa la confidencialidad del resultado, ya que no forma parte de un expediente médico.

Hay dudas sobre qué tan confidencial es el resultado, por el medio usado en todo el proceso (Internet), pero mucho más importante es que el usuario puede escoger pruebas fuera de contexto, sin entender bien la indicación y el alcance de los resultados, además de que hoy día no hay garantía de que dichas pruebas tengan validez analítica (que dan resultados exactos) y validez clínica (que existan datos científicos, que avalen el decir de las compañías que venden las pruebas).

En 2006, la "Government Accountability Office (GHO)" de los Estados Unidos, investigó a compañías que ofrecían DTCs y concluyó que realizaban diagnósticos predictivos sin suficiente aval científico. Pocos años después volvieron a inspeccionar la situación, además de analizar la mercadotecnia empleada.

Para ello, la GHO compró en cada una de cuatro compañías distintas 10 pruebas genéticas, con un costo de 299 a 999 dólares americanos cada una. Después envió muestras duplicadas de cinco donadores diferentes con sus respectivas historias clínicas resumidas, en las que una de ellas contenía los datos reales del sujeto y otra tenía datos incorrectos en relación con, por ejemplo, la edad o el grupo étnico. Obtuvo resultados predictivos en cuanto a 15 enfermedades distintas y solicitó consejo de cada situación sobre el cuidado de la salud. Para averiguar si las pruebas dieron resultado de utilidad clínica, consultaron a dos genetistas médicos diferentes. Para investigar la mercadotecnia usada, buscaron a 15 compañías distintas, incluyendo a las cuatro usadas y pidieron información sobre suplementos alimenticios y acerca de la confiabilidad de las pruebas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los resultados que recibieron fueron no concluyentes y de poco uso práctico. Los donadores del DNA obtuvieron resultados que variaban de compañía a compañía; por ejemplo a un varón de 48 años le informaron en relación con la posibilidad de padecer cáncer de próstata e hipertensión sanguínea, que el riesgo iba desde el promedio hasta bajo o encima del promedio, según la compañía. A un sujeto que se había puesto un marcapaso para tratar un problema de arritmia cardiaca se le informó que tenía un riesgo disminuido para contraer tal enfermedad. Ninguna de las compañías pudo dar resultados para donadores informados como africanos o asiáticos, sin decirles de antemano que no había datos para esos grupos étnicos. Encontraron también 10 ejemplos muy claros de prácticas de mercadeo inexactas, incluyendo a dos compañías que afirmaron podían predecir en qué deportes podrían destacar los supuestos jóvenes, sin haber ninguna base para ello.

En otra investigación, también estadounidense, se comprobó que recibieron el mismo dictamen tres muestras diferentes de DNA. El supuesto riesgo en este caso fue de padecer osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes tipo II y enfermedades del corazón. La acción recomendada fue la ingesta de un suplemento dietético, vendido por la propia compañía, a un costo anual de 1 200 dólares americanos. El mismo producto de otra procedencia hubiera costado 35 dólares por año.

Por estas y otras razones, en septiembre de 2007, la Sociedad Americana de Genética Humana publicó en su prestigiosa revista, *American Journal of Human Genetics*, una serie de recomendaciones sobre este particular, con tres puntos principales, que se resumen a continuación.

Transparencia

Con el objeto de promover la transparencia y lograr que los proveedores y consumidores hagan decisiones informadas sobre la realización de DTCs, las compañías deben proporcionar toda la información relevante de una manera fácil de entender. Esto incluye los datos sobre sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las diferentes pruebas. También se deben presentar las pruebas científicas en que se basan tanto los supuestos beneficios como las limitaciones de cada prueba. El proveedor debe hacer explícita su política sobre la privacidad de la información.

Educación a los proveedores

Los proveedores de la prueba genética deben ser educados por organizaciones profesionales para asegurarse que comprenden los conceptos de validez analítica y validez clínica de las pruebas, que les permita aconsejar a los usuarios sobre los supuestos beneficios y las limitaciones de las pruebas.

Vigilancia de la calidad de las pruebas y los laboratorios

El gobierno federal debe certificar la calidad de los proveedores de estos servicios, para asegurar que los posibles beneficios sean ciertos, además de establecer mecanismos de regulación permanentes.

Estas recomendaciones parecen aceptables, pero es importante agregar otro punto en contra de la práctica de DTCs practicadas con poco rigor científico, y es que si no se obtienen los resultados deseados, en el caso de la nutrigenética, por ejemplo, no sólo se desprestigian las pruebas realizadas, sino también las demás, que en realidad pueden ser valiosas en el cuidado de la salud. El punto es disminuir el énfasis de lo comercial y perseguir la buena ciencia.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glosario

Aberración cromosómica. Cualquier anormalidad en el número o estructura de los cromosomas.

Aborto. Interrupción del embarazo antes de la vigésima semana de gestación, cuando el embrión pesa 500g o menos. Se considera como temprano cuando ocurre en el primer trimestre del embarazo y tardío después de la decimo segunda semana.

Acatalasemia. Enfermedad autosómica recesiva debida a la deficiencia de la enzima catalasa.

Acéntrico. Fragmento cromosómico que carece de centrómero.

Ácido fólico. Vitamina del complejo B.

Acondroplasia. Displasia ósea autosómica dominante.

Acrocéntrico. Cromosoma con el centrómero situado en un extremo con brazos cortos muy pequeños y presencia de satélites.

Adaptabilidad reproductiva. Del inglés *fitness*. Indica el número de hijos que se deja a la siguiente generación.

Adenina (A). Base nitrogenada, es un miembro del par de bases A-T (adenina-timina).

Adenomatosis endocrina múltiple. Enfermedad autosómica dominante caracterizada por la asociación de varios tumores de las glándulas endocrinas.

DNA (ácido desoxirribonucleico). Es el material genético y esta formado por una doble cadena de nucleótidos.

DNA α satélite. Se compone de secuencias altamente repetitivas que están cerca de los centrómeros de cromosomas humanos y en la mayor parte de los casos son específicos de cada cromosoma.

DNA complementario (cDNA). DNA sinterizado de un templete de mRNA. Contiene solo las secuencias codificadoras (exones).

DNA *fingerprints* ("huellas" del DNA). Procedimiento muy útil para determinar paternidad y cigosidad en los gemelos.

DNA mitocondrial (mtDNA). Está localizado en las mitocondrias y se hereda sólo por línea materna.

Agammaglobulinemia. Enfermedad con inmunoglobulinas séricas reducidas. Algunas se heredan ligadas al cromosoma X y otras son autosómicas recesivas.

Albinismo. Error congénito del metabolismo caracterizado por cabello blanco y ausencia de tirosinasa. Casi siempre autosómico recesivo.

Albinismo ocular. Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X cuyo gen se encuentra en el brazo corto.

Alcaptonuria. Error congénito del metabolismo descrito por Garrod en 1902. Se transmite como autosómico recesivo y se caracteriza por artritis y orina de color oscuro.

Alcohol, efecto sobre el feto. Es el síndrome que se manifiesta a veces en el feto cuando la madre ingiere alcohol durante el embarazo y se caracteriza por microcefalia, cardiopatía, retraso en el crecimiento intrauterino, facies especial y retardo mental.

Alelo. Formas alternativas de un gen en el mismo locus.

α Fetoproteína. Sustancia que se encuentra elevada en el suero materno y en el líquido amniótico cuando el feto tiene un defecto de cierre del tubo neural.

Amerindios. Los indígenas de América.

Angstrom (Å). Unidad de medida equivalente a la diezmillonésima parte de un milímetro.

Aminoácido. Compuesto orgánico formado de carbono, hidrogeno, oxigeno y nitrógeno. Tiene un grupo carboxilo (COOH) y un amino (NH_2).

Amniocentesis. Aspiración del líquido amniótico por punción transabdominal para fines de diagnósticos prenatal.
Amnios. La más interna de las membranas fetales, forma el saco que contiene el líquido amniótico.
Amplificación génica. El incremento en el número de copias de un fragmento de DNA. Puede ocurrir *in vivo* o *in vitro*.
Androgénico. Cigoto en el que los cromosomas son de origen paterno.
Anemia. Disminución del número de glóbulos rojos y de la concentración de hemoglobina en la sangre.
Anemia africana. Anemia de células falciformes.
Anemia de células en hoz. Anemia de células falciformes.
Anemia de células falciformes. También llamada Anemia Africana y Anemia de células en hoz por la forma que adquieren los glóbulos rojos. Es una enfermedad autosómica recesiva, frecuente en África. Los sujetos afectados son homocigotos para la hemoglobina S.
Anemia de células falciformes. Anemia hemolítica característica de negros africanos y sus descendientes en otros sitios. Se llama así porque los eritrocitos adquieren la forma de hoz al bajar la tensión de oxigeno. Los afectados son casi siempre homocigotos para la hemoglobina S.
Anemia de Fanconi. Padecimiento autosómico recesivo con arreglos cromosómicos y propensión al cáncer.
Anemia hemolítica. Anemia que resulta de la destrucción más rápida que lo normal de los glóbulos rojos.
Anemia mediterránea. Sinónimo de talasemia, enfermedad autosómica recesiva que se debe usualmente a defectos de los genes alfa o beta de la hemoglobina.
Anencefalia. Malformación congénita caracterizada por la ausencia del cerebro. Es un defecto de cierre del tubo neural.
Aneuploidía. Cualquier número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide. Generalmente se refiere a la ausencia (monosomía) o a la presencia de un cromosoma extra (trisomía).
Angelman, Síndrome de. Se caracteriza por movimientos atáxicos, simétricos y repetidos, y facies característica. En algunos casos hay deleción del segmento 15q11-13 de origen materno.
Anticipación. Fenómeno en el cual la gravedad de un padecimiento genético aumenta, aparece a edad más temprana en generaciones subsecuentes o ambas cosas.
Antígeno. Sustancia extraña que introducida a un vertebrado, estimula la producción de anticuerpos neutralizadores específicos.
Antígeno H-Y. Proteína con capacidad antigénica que esta codificada por un gen que se encuentra en el cromosoma Y.
Antioncogén. Grupo de genes supresores de la producción de tumores que están involucrados en funciones normales de las células.
Antropocentrismo. Concepto que sitúa al hombre como el centro del universo.
Apert, Síndrome de. Enfermedad autosómica dominante caracterizada por craneosinostosis y sindactilia.
Árbol genealógico. Sinónimo de pedigrí.
RNA. Ácido ribonucleico, esta integrado por una cadena sencilla de nucleótidos.
RNA mensajero (mRNA). Se forma en el núcleo donde madura y pasa al citoplasma llevando a los ribosomas el mensaje del DNA nuclear.
mtRNA. Ácido ribonucleico mitocondrial
tRNA. Ácido ribonucleico de transferencia.
Asesoramiento genético. Es la comunicación entre consultado y consultante sobre los riesgos de que un problema genético vuelva a repetirse y cuáles son las opciones para evitarlos.
Ashkenazi. Grupo judío cuyos ancestros recientes provienen principalmente del este de Europa.
Ataxia-telangiectasia. Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por ataxia cerebelar progresiva y telangiectasia.
Atrofia muscular espinal. Enfermedad autosómica recesiva con debilidad muscular progresiva y mortal en los primeros dos años de vida.
Autorradiografía. Técnica que emplea placas radiográficas para visualizar moléculas o sus fragmentos marcados con una sustancia radioactiva.
Autosoma. Cualquier cromosoma que no sea uno de los cromosomas sexuales.
Banda (cromosómica). Segmento cromosómico que se pone de manifiesto por diversos procedimientos de tinción.
β **talasemia.** *Véase* anemia mediterránea.
Biblioteca de genes. Colección de clonas en las que fragmentos de cDNA o DNA genómico se han insertado en vectores apropiados para su recuperación y estudio.
Biología molecular. Una rama moderna de la biología que explica los fenómenos biológicos en términos moleculares.
Bivalente. Aspecto de un par de cromosomas homólogos en la sinapsis antes de la primera división meiótica.
Blastocisto. Estructura embrionaria que se observa entre 5 y 7 días después del cigoto.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bloom, Síndrome de. Enfermedad autosómica recesiva en la que hay múltiples fracturas de los cromosomas y aumento en la frecuencia del intercambio de las cromátides hermanas.
Brecha (del inglés *gap*). Porción de una cromátide que no se tiñe.
Bromodesoxiuridina (Brdu). Sustancia que se agrega a los cultivos de linfocitos para poner de manifiesto la presencia de intercambio de cromátides hermanas.
Burkitt, Linfoma de. Tumor en el que hay translocaciones cromosómicas específicas.
Cadena de contrasentido. Se refiere a las secuencias que, relativas a un punto de referencia, están situadas hacia el extremo 3′
Carcinogénico. Que favorece el desarrollo de cáncer.
Cariotipo. Ordenamiento según el tamaño y morfología de los cromosomas de una especie.
Caso índice (*propositus*). Individuo a partir del cual se identifica una familia con algún problema genético.
Cebador (del inglés *primer*). Oligonucleótidos de cadena sencilla que promueven la copia de un templete de DNA situado entre dos primers.
Célula germinal. Véase gametos.
Célula madre (del inglés *stem cell*). Son células "totipotenciales" capaces de diferenciarse en distintas células especializadas.
Célula somática. Todas las células del organismo, excepto las sexuales.
Célula troncal. Son células indiferenciadas (*stem cells*), que algunos lo traducen como células madre. Son capaces de diferenciarse en todas las células y tejidos del organismo.
Células troncales totipotenciales inducidas. Son células adultas, reprogramadas en el laboratorio para convertirlas en células troncales multipotenciales, capaces de diferenciarse en casi cualquier tejido con los estímulos adecuados.
Centimorgan. Medida de la distancia entre dos genes definida en términos de frecuencia de recombinación.
Centriolo. Pequeño órgano que en número de dos constituyen los puntos focales del huso acromático.
Centrómero. Región del cromosoma que se adhiere al uso acromático durante la división celular y cuya posición es constante en cada cromosoma en particular.
Cigoto. Célula que resulta de la unión del espermatozoide con el óvulo.
Cincoα-dihidrotestosterona (5-α-dihidrotestosterona). Hormona que interviene en el desarrollo de los genitales externos en el hombre.
Cinetocoro. Constricción en los cromosomas donde se pega el huso acromático durante la metafase.
Citomegalovirus. Virus que al ser transmitido al feto por la madre produce un síndrome con retraso mental y microcefalia.
Citosina (C). Base nitrogenada, miembro del par de bases C-G (citosina-guanina).
Clona. Población de células genéticamente idénticas que derivan por mitosis de una sola célula diploide.
Clonación. Proceso de reproducción asexual común en organismos inferiores, en que todas las células derivan del mismo progenitor. Se ha logrado hacerlo experimentalmente en algunos mamíferos.
Cloroquina. Medicamento que puede afectar al feto y producir sordera, opacidad corneal y coriorretinitis.
Coanas, atresia de. Ausencia de aberturas nasales posteriores.
Código genético. Tripletes de bases del DNA portadores de la información genética.
Codominancia. Cuando ambos alelos de un par se expresan.
Codón. Tres bases consecutivas de DNA que codifican para un aminoácido.
Coenzima. Sustancia que activa una enzima.
Coloboma. Fisura congénita del iris o de los parpados.
Colquicina o colchicina. Alcaloide que detiene la división mitótica en la metafase al impedir la formación del hueso acromático.
Condrodisplasia punctata. Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X cuyo gen se encuentra en el brazo corto.
Congénito. Lo que esta presente al nacimiento. Puede ser hereditario o no.
Consanguíneo. Se dice de los apareamientos en que los cónyuges son parientes.
Consejo genético. Véase asesoramiento genético.
Constricción secundaria. Constricciones de heterocromatina constitutiva diferente a la constricción centromérica.
Corion. Membrana externa del embrión.
Craneosinostosis. Cierre prematuro de las suturas craneales.
***Cri du chat*, síndrome de.** Véase monosomía 5p.
Corea de Huntington. Enfermedad neurológica autosómica dominante que se manifiesta generalmente después de la tercera década. El gen causante está en 4p.
Cromátides. Un de las dos estructuras cromosómicas idénticas unidas por el centrómero durante la profase y la metafase.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cromátides recombinantes. Las cromátides hermanas que han intercambiado material genético por efecto del entrecruzamiento meiótico.
Cromatina. Conjunto de DNA y proteínas que se tiñen en el núcleo en interfase.
Cromatina X. Masa de cromatina visible en el interior del núcleo durante la interfase de las células femeninas. Corresponde al cromosoma (s) X inactivos (s).
Cromatina Y. Cuerpo fluorescente intranuclear que corresponde al cromosoma Y.
Cromosomas. Estructuras compuestas por DNA duplicado y condensado que se observan en las células en división.
Cromosoma Filadelfia (Ph1). Pequeño cromosoma 22 que surge de la translocación recíproca 9/22.
Cromosomas homólogos. Los cromosomas que se aparean durante la meiosis.
Cuadrivalente. Configuración en la meiosis de los cromosomas involucrados en una translocación recíproca.
Cubitus valgus. Angulación anormal de la articulación del codo.
Cuenta génica. Procedimiento aritmético usado para calcular la frecuencia de un gen especifico en una población. Sólo se puede emplear cuando cada genotipo corresponde a un fenotipo.
Cuerpo de Barr. Véase cromatina X.
Cumarínicos. Anticoagulantes que usados durante el embarazo pueden afectar al feto.
Chédiak-Higashi, Síndrome de. Enfermedad autosómica recesiva que predispone al cáncer y que se caracteriza por albinismo parcial del cabello, disminución de la pigmentación de la retina, fotofobia y nistagmo.
Daltonismo. Sinónimo de ceguera para los colores.
Defecto de cierre del tubo neural. Nombre genérico de varias malformaciones congénitas que tienen en común la hernia del sistema nervioso central a través del cráneo o de la columna vertebral.
Deformación. Alteración en la forma de un órgano debida a fuerzas mecánicas anormales durante la vida intrauterina.
Deleción. Pérdida de material genético.
Deletéreo. Que produce daño.
Dermatoglifos. Dibujos que forman las crestas dermopapilares en las palmas de las manos y en las yemas de los dedos. Se heredan en forma multifactorial y en criminología se les llama huellas digitales.
Desaminasa de adenosina. Enzima cuya ausencia produce deficiencia inmunitaria.
Diagnóstico prenatal. El que puede establecerse antes de que el niño nazca.
Dicéntrico. Un cromosoma anormal con dos centrómeros.
Dictiotena. Fase en que se detiene la meiosis I en las células germinales de la mujer.
Di George, Síndrome de. Por lo general es esporádico, se caracteriza clínicamente por, aplasia secundaria del timo y facies peculiar. Causada por una microdeleción cromosómica de 22q11.
Diploide. Complemento cromosómico de las células somáticas.
Diplotena. Periodo de la profase de la primera división meiótica.
Disgenesia. Desarrollo defectuoso o malformación.
Disgenético. Lo que daña la composición genética.
Dismorfia. Forma defectuosa de un aparato u órgano.
Disomía uniparental. La presencia de un par de cromosoma homólogos procedentes del mismo progenitor.
Dispermia. Fecundación de un ovulo por dos espermatozoides.
Distrofia miotónica. Enfermedad autosómica dominante producida por un gen que se encuentra en el cromosoma 19.
Distrofia muscular tipo Becker. Enfermedad recesiva ligada al sexo con localización del gen en Xp21.
Distrofia muscular tipo Duchenne. Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X cuyo gen se encuentra en el brazo corto (Xp21).
Disyunción. Fenómeno normal de la separación de los cromosomas homólogos en anafase de la división celular.
Dolicocefalia. Diámetro anteroposterior de la cabeza relativamente largo.
Dominante. Un rasgo que se manifiesta en el heterocigoto.
Down, Síndrome de. Trisomía 21.
Ecología. Estudia las relaciones ente los organismos vivos y el ambiente.
Edwards, síndrome de. Trisomía 18.
Electroforesis. Procedimiento para separar moléculas como fragmento de DNA.
Embrión. Organismo desde la fecundación del ovulo hasta el término de las ocho primeras semanas de la gestación.
Encefalocele. Defecto de cierre del tubo neural en el que hay hernia del encéfalo a través de una abertura congénita del cráneo.
Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica. Enfermedad mitocondrial debida a una mutación "puntual".
Endogamia. El apareamiento entre individuos de una población aislada en la que ingresan muy pocos genes de afuera.
Endomitosis. Cuando los cromosomas se dividen dos veces y la célula sólo una vez.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Endonucleasa. Véase enzima de restricción.
Enfermedad de Fabry. Padecimiento autosómico recesivo debido a deficiencia de la enzima galactosidasa.
Entrecruzamiento (del inglés *crossing over*). Intercambio de material genético entre cromosomas homólogos.
Enzima. Proteína que actúa como catalizador en sistemas biológicos.
Enzima de restricción (endonucleasa). Proteína que reconoce secuencias específicas y cortas de nucleótidos en el DNA, cortándolo en esos sitios.
Epicanto. Pliegue anormal en el ángulo interno de los ojos.
Epigenética. Estudia la herencia de características que sucede sin alteración de la estructura del DNA. Fenómeno común e importante.
Epigenético. Se refiere a factores que regulan el funcionamiento de los genes, que son heredables, pero no están codificados en el DNA.
Error congénito del metabolismo. Grupo de enfermedades hereditarias debidas a deficiencias enzimáticas específicas.
Esclerosis tuberosa (epiloia). Enfermedad autosómica dominante y con heterogeneidad genética, que predispone al cáncer.
Especie. Grupo de individuos que se cruzan entre sí y tienen progenie fértil.
Espermátide. Célula derivada del espermatocito de segundo orden precursora del espermatozoide.
Espermatocito. Célula que deriva de la división de la espermatogonia que al dividirse forma la espermátide.
Espermatocito primario. Célula procedente de la espermatogonia que se divide en dos espermatocitos de segundo orden.
Espermatocito secundario. Una de las dos células en que se divide el espermatocito primario.
Espina bífida. Defecto del cierre del tubo neural con localización preferente en la región lumbosacra. Cuando no se acompaña de protrusión de las meninges se le llama espina bífida oculta.
Esquizofrenia. Enfermedad mental del grupo de las psicosis.
Esterilidad. Imposibilidad del hombre de fertilizar y de la mujer de concebir.
Etiología. Estudio de las causas de las enfermedades.
Etología. Estudio científico de la conducta animal.
Étnico. Perteneciente a un grupo de población o raza.
Eurocariontas. Células que tienen núcleo y se dividen por mitosis.
Eucromatina. Cromatina que se cree contiene los genes activos o potencialmente activos.
Eufenesia. Intento de mejorar el fenotipo por medios biológicos.
Eugenesia. Mejoramiento genético de la humanidad favoreciendo los apareamientos de parejas con genes "buenos" y evitando el de parejas con genes "malos".
Expresividad variable. La diferente manifestación clínica de un gen entre los individuos.
Extremo amino. Extremo de una proteína con el radical-NH_2.
Extremo carboxilo. Extremo de una proteína con el radical-COOH.
Exón. Secuencias codificadoras de dna que contrastan con los intrones que sólo se transcriben en el RNA primario.
Exostosis hereditaria múltiple. Enfermedad autosómica dominante que predispone al desarrollo de cáncer óseo.
F1. Primera generación filial.
F2. Segunda generación filial.
Fago. Virus cuyo huésped habitual es una bacteria.
Fanconi, Síndrome de. Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por pancitopenia, malformaciones de las extremidades, baja estatura, aumento en la cantidad de rompimientos cromosómicos y tendencia a desarrollar leucemia aguda.
Farmacogenética. Estudio de la variación genética de la respuesta a los fármacos.
Favismo. Anemia hemolítica desencadenada por la ingestión de habas. *Véase* deficiencia de la glucosa -6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica.
Fecundación. Cuando se unen el óvulo con el espermatozoide para formar el cigoto.
Feminización testicular, Síndrome de. Estado intersexual cuyo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma X.
Fenilalanina. Aminoácido esencial que se acumula en el organismo de los enfermos con fenilcetononuria.
Fenilalanina hidroxilasa. Enzima que cataliza el paso de fenilalanina a tirosina. Su deficiencia es la causa de la enfermedad llamada fenilcetonuria.
Fenilcetonuria. Enfermedad recesiva debida a la deficiencia en la hidroxilasa de la fenilalanina. Su principal problema es un retraso acentuado en el desarrollo psicomotor.
Fenotipo. Expresión reconocible del genotipo.
Feocromocitoma. Tumor de la médula suprarrenal autosómico dominante.
Fetoscopia. Visualización endoscópica del feto.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fibrosis quística del páncreas. Padecimiento autosómico recesivo llamado también mucoviscidosis.
Filtrum. Depresión media en el labio superior inmediatamente por debajo de la columnela nasal.
Fitohemaglutinina. Sustancia que se extrae del frijol, estimula la división mitótica de los linfocitos.
FISH. Del inglés *Fluorescence In Situ Hybridization*. Véase hibridación *in situ*.
FPLV. Fragmentos polimórficos de longitud variable del DNA. La abreviatura en inglés es RFLP de *Restriction fragment length polymorphism*.
Focomelia. Etimológicamente significa extremidades semejantes a las de las focas. En el humano se refiere al acortamiento de los miembros superiores e inferiores.
***Freemartin*.** Hembra masculinizada por efecto de hormonas masculinas transfundidas por el gemelo macho en los gemelos dicigotos en el ganado vacuno.
Fusión céntrica. Mecanismo por el que se forman las translocaciones robertsonianas.
Galactosemia. Enfermedad autosómica recesiva en la que no se puede convertir la galactosa en glucosa.
Gametos. Células reproductivas maduras del hombre y la mujer.
Gardner, Síndrome de. Autosómico dominante cuyo gen se localiza en los brazos largos del cromosoma 5.
Gaucher, enfermedad de. Autosómica recesiva con el *locus* del gen en el cromosoma 1.
Gemelos dicigotos. Proceden de la fertilización de dos óvulos, cada uno de ellos por un espermatozoide.
Gemelos idénticos. Véase gemelos monocigotos.
Gemelos fraternos. Véase gemelos dicigotos.
Gemelos monocigotos. Los que proceden de un solo cigoto.
Gen. Unidad de transmisión hereditaria formada por un segmento de DNA.
Gen silvestre (del inglés *wild type gene*). Es el más común de los alelos en una población.
Gen codominante. Que se expresa igual que su alelo.
Gen dominante. Que se expresa en el estado heterocigoto.
Genes contiguos, Síndrome de. Son un grupo de trastornos clínicos que citogenéticamente se caracterizan por microdeleciones o microduplicaciones de segmentos cromosómicos.
Genes homeóticos. Una familia de genes que se han conservado a través de la evolución y que están relacionados con el desarrollo embrionario temprano. Se denominan *HOM* los que regulan la morfogénesis de invertebrados, *Hox* los que regulan la morfogénesis de vertebrados, excepto el hombre en quienes reciben el nombre de *HOX*.
Gen recesivo. Que sólo se expresa en el estado homocigoto.
Genética. Estudio científico de la variación y herencia biológica.
Genoteca. Una biblioteca de genes.
Genotipo. Composición genética de un individuo.
Genoma. La suma de todo el DNA presente en el núcleo de una célula.
Geocentrismo. Concepto que dice que el planeta Tierra es el centro del universo y que todos los cuerpos celestes giran alrededor de ella.
Gilbert, enfermedad de. Autosómica recesiva debida a la deficiencia de la enzima hepática glucoronil transferasa.
Ginecomastia. Hipertrofia de la glándula mamaria masculina producida por el desarrollo excesivo de sus componentes glandulares.
Gicogenético. Cigoto en el que los cromosomas son de origen materno.
Glabela. Parte del hueso frontal correspondiente al entrecejo.
Glándula suprarrenal. Está situada sobre el polo superior del riñón.
Globina. Proteína constitutiva de la hemoglobina.
Globilina antihemofílica. Factor de la coagulación deficiente en las personas con hemofilia.
Glucoronil transferasa. Enzima hepática cuya deficiencia produce la enfermedad de Gilbert.
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Enzima cuya deficiencia produce crisis aguda de anemia hemolítica. Se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X.
Gónada. Órgano donde se producen los gametos masculinos.
Gonadoblastoma. Tumor de las gónadas.
Gonadotropinas. Hormonas que estimulan a las gónadas.
Gonosoma. Son los cromosomas sexuales X e Y.
Grupo sanguíneo. Sustancias (antígenos) presentes en la superficie de los eritrocitos que se identifican con anticuerpos específicos.
Guanina (G). Base nitrogenada, miembro del par de bases G-C (guanina-citocina).
Habitus. Tipo, disposición orgánica, o modo de ser de un individuo, aspecto.
Haploide. El numero de cromosomas de las células germinales.
Haptoglobina. Proteína de la sangre que tiene la capacidad de unirse a la hemoglobina.
Heme. Sustancia compuesta de hierro y de protoporfirina, constituyente de la hemoglobina.
Hemicigosis. Se refiere a los genes que están en la porción no homóloga del cromosoma X en el varón.
Hemofilia. Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, el gen se encuentra cerca del extremo del brazo largo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hemoglobina. Proteína que se encuentra dentro de los glóbulos rojos y que transporta el oxigeno a todo el organismo.
Heredabilidad (del inglés *heredability*). Medida estadística del grado en que un rasgo, por lo general multifactorial, es genéticamente determinado.
Hereditario. Lo que se hereda de padres a hijos a través de los genes.
Herencia holándrica. La ligada al cromosoma Y.
Herencia limitada a un sexo. Herencia determinada por genes autosómicos pero cuya acción es mas manifiesta en uno u otro sexo.
Hermandad (del inglés *sibship*). Los hermanos(as) en cada una de las generaciones de una familia.
Hermafrodita. Individuo que tiene tejidos testicular y ovárico.
Heterocigoto. Estado cromosómico en el que un par de alelos son diferentes entre sí.
Heterocromatina. Cromatina que permanece condensada en la interfase.
Heterogeneidad genética. Fenotipo similar dado por diferentes genes.
Heterogéneo. Que no es de la misma naturaleza u origen.
Heteromorfismo. Véase polimorfismo.
Heteroplásmicas. Células que tienen mezcla de mtDNA mutante y mtDNA normal.
Hexosaminidasa A. Enzima cuya deficiencia es causa de la enfermedad de Tay-Sachs.
Hibridación. Es el proceso artificial por el cual se juntan dos cadenas complementarias de DNA o de DNA y RNA para formar una sola molécula de dos cadenas.
Hibridación *in situ*. Procedimiento que utiliza sondas de DNA para localizar secuencias complementarias de DNA o RNA.
Hibridación somática. Fusión de células somáticas de individuos de especies diferentes.
Híbrido. Animal o planta que resulta de la cruza de dos variantes de la misma especie.
Hidramnios. Exceso de líquido amniótico.
Hidrocefalia. Acumulación de líquido cefalorraquídeo en el encéfalo.
Hipercolesterolemia familiar. Enfermedad autosómica dominante cuyo gen se encuentra en 19p13.
Hiperplasia suprarrenal congénita. Error congénito del metabolismo autosómico recesivo que se manifiesta clínicamente en las mujeres por virilización de los genitales externos.
Hipertelorismo. Separación excesiva de los ángulos internos de los ojos.
Hipertrofia congénita del píloro. Malformación multifactorial que se manifiesta en las primeras semanas de vida por vómitos persistentes.
Hipogonadismo. Disminución de la secreción interna de las gónadas.
Hipoplasia dérmica focal. Enfermedad recesiva ligada al X cuyo gen se encuentra en el brazo corto.
Hipospadias. Malformación congénita en la que la uretra se abre en la cara inferior del pene.
Hippel-Lindau, Enfermedad de. Autosómica dominante, que predispone al cáncer.
Hirschprung, Enfermedad de. Es multifactorial y afecta más a los varones. Se debe a la ausencia de los ganglios del colon, y se manifiesta principalmente por estreñimiento y distensión abdominal.
Histona. Proteína vinculada al DNA de los cromosomas en el núcleo de las células.
Homeobox. Genes vitales para la regulación del desarrollo.
Homocigoto. Cuando un par de alelos son iguales entre sí.
Homogamia. Tendencia que hay de escoger a la pareja con ciertas características fenotípicas comunes. Por ejemplo alto con alta, obeso con obesa, entre otras.
Homogentísico ácido. Sustancia que se excreta en exceso por la orina en los enfermos con alcaptonuria.
Homología. Se refiere a la similitud de las secuencias del DNA de diferentes especies, incluso el hombre.
Homoplásmicas. Células que solo tienen mtDNA mutado.
Huntington, Corea de. Véase corea de Huntington.
Huso acromático. Estructura fusiforme que se observa durante la división celular.
Ictericia. Color amarillo de la piel y de las mucosas, debido al aumento de bilirrubina en sangre.
Ictiosis. Hipertrofia congénita del estrato córneo que origina hiperqueratosis. Genéticamente se distinguen dos formas: una autosómica dominante y la otra recesiva ligada a X.
Idiocia fenilpirúvica. Véase fenilcetonuria.
Impronta genómica. Fenómeno en el cual un alelo es alterado o inactivado dependiendo de si se hereda de la madre o del padre.
Incesto. Relaciones sexuales entre parientes muy cercanos (padre e hija, madre e hijo, hermano y hermana).
Incidencia. En epidemiología indica la cantidad de casos nuevos en un tiempo determinado.
Incontinentia pigmenti. Enfermedad dominante ligada al cromosoma X que es mortal para el varón.
Ingeniería genética. La producción artificial de nuevas combinaciones de material genético.
Inestabilidad cromosómica. Cuando la frecuencia de los rompimientos cromosómicos y de intercambio de cromátides hermanas están aumentadas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Infertilidad. Incapacidad para concebir.
Innato. Lo que nace con el mismo individuo.
Insulina. Hormona pancreática que metaboliza los hidratos de carbono.
Intercambio de cromátides hermanas (ICH). Fenómeno por el cual las cromátides hermanas intercambian material genético.
Interfase. Etapa del ciclo celular entre dos divisiones.
Intersexo. Individuo en que hay incongruencia entre los diferentes criterios orgánicos de sexo.
Intrón. Secuencia no codificadora de DNA que desaparece después del procesamiento del RNA primario.
Inversión. Inversión de un segmento de un cromosoma. Puede incluir (pericéntrica) o no (paracéntrica) al centrómero.
Isocromosoma. Un cromosoma anormal el cual tiene dos copias idénticas de uno de los brazos (cortos o largos) y ausencia del otro brazo.
In vitro. Fenómeno o experimento que ocurre en cualquier recipiente del laboratorio.
In utero. Dentro del útero.
Jost, Factor de. Sustancia que secretan los testículos fetales y que inhibe el desarrollo de los conductos de Müller.
Kappa. Cadena ligera de las inmunoglobulinas.
Kearns-Sayre, Síndrome de. Enfermedad mitocondrial producida por una deleción grande de mt DNA o por duplicación del mismo.
kb (kilobase). Unidad de longitud del DNA equivalente a mil pares de bases.
Klinefelter, Síndrome de. Individuo fenotípicamente masculino con complemento cromosómico 47, XXY.
Labio hendido. Malformación congénita caracterizada por la falta de fusión del labio superior. Puede acompañarse o no de paladar hendido.
Lactasa. Enzima que metaboliza la lactosa de la leche.
Lactosa. Azúcar de la leche.
Lambda. Cadena ligera de las inmunoglobulinas.
Leptotena. Primera fase de la profase de la primera división meiótica.
Leydig, Células de. Células en las que se sintetiza la testosterona.
Ligada al cromosoma X. Herencia de los genes que se localizan en el cromosoma X.
Ligamiento. Se refiere a la proximidad entre dos marcadores genéticos en un cromosoma.
Ligasa. Enzima que repara el ADN y sella las roturas cromosómicas.
Linfedema. Edema por obstrucción de los vasos linfáticos. Es frecuente en el dorso de las manos y de los pies en el síndrome de Turner.
Linfocito. Un tipo de glóbulo blanco.
Lipoproteínas de baja densidad. Son las lipoproteínas que adhieren el colesterol a la membrana celular. El gen que las codifica se encuentra en el cromosoma 19.
Líquido amniótico. Es el contenido dentro de la cavidad amniótica y se obtiene por amniocentesis para el diagnóstico prenatal.
Litio. Medicamento teratógeno que puede ocasionar cardiopatía congénita cuando es ingerido por la madre durante el embarazo.
Loci. Plural de *locus*.
Locus. Sitio que ocupa el gen en un cromosoma.
Luxación congénita de la cadera. Malformación congénita multifactorial más frecuente en las niñas.
Lyon, Hipótesis de. Señala que uno de los cromosomas X en las células de los mamíferos se inactiva al azar.
Lyonización. Inactivación al azar de uno de los cromosomas X en las hembras de los mamíferos.
Malformación. Un error primario del desarrollo normal o de la morfogénesis de un órgano o tejido.
Mapa físico. Ubicación de los genes en sitios identificables de los cromosomas.
Mapa genético. Identificación de la posición relativa de dos genes en una molécula de DNA y de la distancia que los separa.
Marcador genético. Rasgo hereditario identificable por métodos de laboratorio.
Marfan, Síndrome de. Enfermedad autosómica dominante con extremidades largas, *habitus* longilíneo, subluxación del cristalino y aneurisma disecante de la aorta.
Martin Bell, Síndrome de. Véase síndrome del X frágil.
Mb (megabase). Un millón de pares de bases de DNA.
Meiosis. División celular que precede a la formación de los gametos.
Meningomielocele. Hernia de la medula espinal a través de la columna vertebral.
Metacéntrico. Cromosomas que tiene el centrómero en la parte media.
Metafase. Fase de la división celular entre la profase y la anafase.
Metilación. Adición de un radical metilo a una molécula. El grado de metilación de un gen es indicador de la actividad.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Microcefalia. Perímetro cefálico muy diminuído.
Micrognatia. Pequeñez congénita del maxilar inferior.
Microstomía. Boca anormalmente pequeña.
Miller-Dieker, Síndrome de. Caracterizado por lesiones cerebrales graves, se debe a una deleción del brazo corto del cromosoma 17 (17*p*)
Miopatías mitocondriales. Son enfermedades debidas a mutaciones del mtDNA.
Mitocondria. Organelo localizado en el citoplasma de las células y que contiene DNA mitocondrial. Son heredados exclusivamente de la madre.
Mitosis. División celular de las células somáticas.
Mola. Tejido que se desarrolla en el útero por degeneración hidrópica de las vellosidades coriales.
Monosomía. Cuando falta un cromosoma de un par de homólogos.
Monosomía 4p. Deleción de los brazos cortos del cromosoma 4.
Monosomía 5p. Síndrome producido por la deleción de los brazos cortos del cromosoma 5.
Mortinato. Nacido muerto.
Mosaico. Individuo que tiene dos o más líneas celulares genéticamente diferentes que provienen del mismo cigoto.
Mucopolisacaridosis. Grupo de enfermedades hereditarias en las que los mucopolisacáridos se acumulan en el organismo. Pueden ser autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X.
Mucoviscidosis. Véase fibrosis quística del páncreas.
Müller, conductos de. Estructura de origen paramesonéfrico que da lugar a los genitales internos en la mujer.
Multifactorial. Herencia biológica debida a la acción aditiva de múltiples genes en diferentes *loci*.
Mutación. Cualquier cambio del material genético.
Mutación de *novo*. La mutación génica o cromosómica que se manifiesta por primera vez.
Mutación puntual (del inglés *point mutation*). Cambio de un solo nucleótido en un gen.
Mutación somática. Cambio genético que se produce en las células somáticas.
Mutagénico. Que provoca mutaciones.
Neurofibromatosis. Padecimiento autosómico dominante que se caracteriza por neurofibromas y manchas café *au lait* (café con leche) y que predispone al cáncer.
Neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL). Enfermedad mitocondrial debida a una mutación de punto.
No disyunción. Es la falla de un par de cromosomas homólogos de separarse durante la metafase.
Nucléolo. Corpúsculo localizado en el núcleo en donde se produce el RNA ribosomal.
Nucleosoma. Es la unidad estructural básica de la cromatina en la cual el DNA es enrollado alrededor de una matriz de moléculas de histona.
Nucleótido. Molécula compuesta de azúcar, ácido fosfórico y una base púrica o pirimídica.
Nulisomía. Ausencia de un par de cromosomas.
Oftalmoplejía externa progresiva (OEP). Enfermedad mitocondrial producida por una deleción grande del mtDNA.
Oligohidramnios. Líquido amniótico escaso.
Oligonucleótido. Pequeños polímeros de DNA, sintetizados para hibridar específicamente con una cadena sencilla de DNA.
Oncogén. Genes que tienen la propiedad de inducir la transformación neoplásica.
Oocito. Célula germinal femenina.
Ovogonia. Célula que da origen al oocito.
Ovotestes. Gónada con tejido ovárico y tejido testicular.
"p". Brazo corto de un cromosoma.
Paladar hendido. Malformación congénita caracterizada por la falta de fusión del paladar.
Panmixia. Situación en que el genotipo no interviene en la selección de los cónyuges.
Paquitena. Fase de la profase de la primera división meiótica.
Pb (par de bases). Dos bases nitrogenadas (adenina y timina o guanina y citocina) unidas por puentes de hidrógeno.
Patau, Síndrome de. Trisomía 13.
Pedigrí. Diagrama de una familia para cuya elaboración se usan símbolos convencionales. **Penetrancia**. Es un concepto estadístico que se refiere a la frecuencia con que se expresa un genotipo en una población.
Péptido. Pequeño polímero de aminoácidos.
Peutz-Jeghers, Síndrome de. Enfermedad autosómica dominante que con frecuencia se asocia con enfermedades malignas y se caracteriza por poliposis intestinal.
Pie *equino varus*. Deformación congénita del pie.
Plagiocefalia. Deformación congénita de la cabeza que consiste en asimetría y oblicuidad.
Plásmido. Pequeña molécula circular de DNA extracromosómico capaz de replicarse autónomamente dentro de una bacteria.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

***Plasmodium vivax*.** Esporozoario que es uno de los agentes causales del paludismo.
Pliegue de simio. Pliegue anormal de la palma de la mano que se extiende del borde cubital al radial.
Polidactilia. La presencia de uno o más dedos extra.
Poligénico. Lo que está determinado por el efecto aditivo de múltiples genes.
Polimerasa. Enzima que favorece la asociación de nucleótidos de DNA o de RNA.
Polimorfismo. La presencia en una población de dos o más formas alternativas de un gen, cuya frecuencia no puede ser mantenida solo por mutaciones recurrentes.
Polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PLRF). Se refiere a la variación de la diferencia en la secuencia de nucleótidos de un gen, que afecte un sitio de restricción y altere el patrón usual de los fragmentos de restricción.
Poliploide. Un complemento cromosómico que excede el número diploide de cromosomas y es múltiplo exacto del número haploide.
Poliposis familiar del colon. Proceso maligno autosómico dominante, del que hay tres tipos. Los tipos I y III tienen el gen en el brazo corto del cromosoma 5.
Portador. Un individuo clínicamente sano que ha tenido un hijo afectado. El término se refiere tradicionalmente al individuo heterocigoto para un gen recesivo.
Poza genética. Del inglés *gene pool*. Se refiere al total de los genes de una población.
Prader-Will, Síndrome de. Se caracteriza por hipotonía, obesidad, hiperfagia, hipogonadismo y retraso mental. En algunos casos hay deleción cromosómica 15q11-13 de origen materno.
Primer. Los oligonucleótidos que se emplean para iniciar la reacción en cadena de la polimerasa.
Proboscis. Apéndice tubular en la cara que sustituye a la nariz en vertebrados.
Procariontas. Organismos unicelulares simples que carecen de núcleo limitado por membrana.
Profase. Primera fase de la división celular.
Progenie. En inglés este término se refiere exclusivamente a prole o descendencia mientras que en castellano alude a la generación o familia de la cual se origina o desciende una persona.
Prognatismo. Mandíbula inferior prominente.
Pronúcleo. Núcleo haploide del óvulo o del espermatozoide.
Proposita, propositi. Femenino y plural de *propositus*.
Proteína. Una molécula grande compuesta por una o más cadenas de aminoácidos con secuencias especificas, que son determinadas por las secuencias de bases presentes en los genes respectivos.
Proto-oncogén (genes c-onc). Son genes celulares con funciones normales que se pueden convertir en oncogenes.
***Pterigium colli*.** Piel redundante en la nuca. Frecuente en el signo de Turner.
"**q**". Brazo largo de un cromosoma.
Quiasma. El lugar donde se producen los entre cruzamientos de las cromátides hermanas en la meiosis celular.
Quimera. Un organismo que tiene células procedentes de dos o más cigotos.
Raquitismo resistente a la vitamina D. Enfermedad dominante ligada al cromosoma X con *locus* localizado en Xp21-22.
Rasgo. Característica fenotípica heredada.
Reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Amplificación de segmentos específicos de DNA mediante oligonucleótidos específicos (*primers*) expuestos a ciclos de replicación repetidas. Las siglas son PCR, del inglés *polymerase chain reaction*.
Receptor de membrana. Sustancias presentes en la membrana celular, encargadas de fijar específicamente distintos productos.
Recesivo. Un rasgo que se manifiesta sólo en el homocigoto.
Recombinación. Véase entre cruzamiento.
Región seudoautosómica. Segmento de los cromosomas X y Y que intercambian material genético en la meiosis.
Retinoblastoma. Tumor de la retina autosómico dominante y en el que se puede encontrar una deleción cromosómica 13q 14.
Retrovirus. Virus de RNA que codifican para la transcriptasa inversa, y que se usan como vectores para introducir genes en las células eucariotas.
Rett, Síndrome de. Enfermedad dominante ligada al cromosoma X, mortal en los varones.
Rezago anafásico. Pérdida de un cromosoma porque no migra a tiempo en la anafase.
Ribosoma. Organelo citoplásmico en donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas.
Robertsoniana. Translocación por fusión céntrica entre dos cromosomas acrocéntricos.
Rubéola. Enfermedad viral que cuando la padece la madre durante el embarazo produce el síndrome de rubeola congénita caracterizado por: cardiopatía, cataratas, microcefalia, retraso mental y sordera.
Satélite. Pequeña masa de cromatina condensada adherida por medio de un tallo al extremo distal de los cromosomas acrocéntricos.
Secuencia de bases. El orden en que se hallan los nucleótidos en un segmento de DNA.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Secuenciación. Identificación del orden preciso de los pares de bases en fragmentos de DNA o de RNA.
Secuencias complementarias. Secuencias de DNA que pueden formar una estructura de doble hélice mediante la formación de pares de bases. La secuencia complementaria a G-T-A-C- es C-A-T-G.
Segregación. Separación en la meiosis de los cromosomas homólogos.
Sertoli, Células de. Células que en el testículo fetal sintetizan la hormona inhibidora de la estructuras müllerianas.
Seudogén. Porción de DNA con una secuencia de bases muy similar a la de un gen normal, pero con alguna pequeña alteración que impide su expresión.
Seudohermafrodita. Estado intersexual en que las gónadas pueden ser testículos u ovarios.
Seudohermafroditismo. Estado intersexual. Puede ser masculino o femenino.
Sindactilia. La unión de dos o más dedos de las manos o de los pies.
Sitio de restricción. Sitio en el DNA que es identificado y cortado por una enzima de restricción.
Sitio frágil. Brecha (en inglés *gap*) o defecto en la tinción de una porción de un cromosoma.
Sociobiología. Disciplina que integra la etología, ecología y genética; tiene como finalidad conocer las propiedades biológicas de las sociedades.
Somático. Relativo o concerniente al cuerpo.
Sonda (del inglés *probe)*. Molécula sencilla de DNA o RNA con secuencias específicas, que se usa para identificar secuencias complementarias por hibridación.
Southern blot. Técnica para transferir segmentos de DNA de un gel a un filtro.
Stem Cell. Ver célula madre.
***SRY* (*Sex Determining Region-Y*).** Gen que se localiza en el brazo corto del cromosoma Y que participa en la diferenciación masculina.
Submetacéntrico. Cromosoma con el centrómero situado más cerca de un extremo que el otro con lo que queda dividido en brazos cortos y brazos largos.
Sustrato. Sustancia sobre la que actúa una enzima.
Swyer, Síndrome de. Disgenesia gonadal con fenotipo femenino.
Talasemia. Véase anemia mediterránea.
Talidomida. Medicamento que cuando es ingerida por la madre durante el embarazo puede ocasionar un síndrome caracterizado por focomelia, cardiopatía y atresia del conducto auditivito.
Tay-Sachs, Enfermedad de. Es un padecimiento autosómico recesivo con el *locus* en el cromosoma 15 y que se caracteriza por anormalidades neurológicas progresivas a partir de la infancia y una mancha color cereza en la mácula del ojo.
Telofase. Última fase de la división celular.
Telómero. Son los extremos terminales de los cromosomas que contienen secuencias repetidas de DNA.
Templete. Término para referirse a un modelo, patrón o plantilla.
Terapia génica. Manipulación del DNA de células vivas con el objeto de tratar alguna enfermedad.
Teratógeno. Cualquier agente que causa malformaciones congénitas.
Teratoma. Tumor embriónico con tejidos que proceden de las tres capas germinales del embrión.
Testículo feminizante, Síndrome de. Ejemplo de seudohermafroditismo masculino. Los pacientes tienen testículo y fenotipo femenino.
Testosterona. Hormona sexual masculina.
Timina (T). Base nitrogenada, miembro del par de bases T-A (tiamina-adenina).
Toxoplasma. Parásito que al infectar a la madre durante el embarazo produce un síndrome congénito caracterizado por retraso mental, microcefalia y cataratas.
Traducción. Síntesis de proteínas en los ribosomas a partir de la información dada por el mRNA.
Transcripción. Síntesis de mRNA por la RNA polimerasa a partir de un templete de DNA.
Transcriptasa inversa. Enzima que cataliza la síntesis de DNA a partir de un molde de mRNA.
Transcrito. Producto de la transcripción.
Transgén. Gen exógeno introducido por técnicas de DNA recombinantes.
Transgénico. Animales a los que se les ha introducido genes de otra especie y que se expresan junto con los del huésped.
Translocación. Intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos.
Translocación críptica. Se refiere a las translocaciones que pasan inadvertidas con la técnica de bandas GTG.
Triploide. Tres veces el número haploide de cromosomas.
Trisomía. Tres copias de un cromosoma por célula.
Turner, Síndrome de. Monosomía total o parcial de un cromosoma X.
Ultrasonido. Ondas sonoras inaudibles para el ser humano y que se usan para crear imágenes de estructuras internas del cuerpo.
Uracilo (U). Base que se encuentra normalmente en el RNA pero no en el DNA. Sea aparea con la adenina.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Valproato sódico. Medicamento que cuando es ingerido por la madre durante el embarazo puede afectar al feto con defectos de cierre tubo neural, hipospadias, microstomía, dedos largos y delgados.
Vector. Transportador de una secuencia de DNA de un sitio a otro.
Vellosidades coriónicas. Las prolongaciones vasculares del corión del embrión. Se utilizan para el diagnóstico prenatal.
Virus. Elementos submicroscópicos capaces de replicarse, pero sólo en el interior de las células y utilizando el material enzimático de éstas.
Virus oncogénico. Virus que produce cáncer.
VTFR. Variación (entre individuos) en los tamaños de fragmentos de DNA producidos por las enzimas de restricción. También se puede utilizar PTFR (P=polimorfismo).
Wilms, Tumor de. Tumor renal, esporádico, que puede vincularse a microdeleciones a nivel de 11p 13.
Wolff, Conductos de. Estructuras de origen mesonéfrico que crean a los genitales internos en el hombre.
Xeroderma pigmentoso. Enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por múltiples canceres de la piel y en la que se encuentran afectados los mecanismos de reparación del DNA.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Referencias

Se enlistarán referencias pertinentes para cada capítulo, escogiendo artículos originales o de revisión, así como libros que presenten claramente los diferentes temas. Cuando sea posible se incluirán direcciones electrónicas de consulta gratuita, donde se actualizan de manera permanente temas concretos. Es posible que algunas referencias se repitan en diferentes capítulos.

Capítulo uno. Historia y desarrollo cronológico de la Genética Humana.

Vogel F, Motulsky H: *Human Genetics,* 2a. Ed. Berlin:Springer-Verlag, 1986.

Capítulo dos. Conceptos básicos de genética.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P: Capítulo 17: Ciclo celular y capítulo 20: células germinales y diferenciación. *Molecular Biology of the Cell* 4a ed., EUA: Garland Science (disponible en pubmed books), 2002.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P: Molecular Biology of the Cell, 4a ed., EUA: Garland Science (disponible en pubmed books), 2002.

Cooper GM: Capítulo 13: Ciclo celular. *A Molecular Approach*, 2a ed. EUA: Sinauer Associates, Sunderland (disponible en pubmed books), 2000.

Gribnau J, Grootegoed JA: Origin and evolution of X chromosome inactivation. Curr Opin Cell Biol. 2012;24(3):397-404.

Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM: Capítulo 3: bases hereditarias cromosómicas, capítulo 4: Herencia de genes. *An Introduction to Genetic Analysis,* 7ª ed., eua: W. H. Freeman (disponible en pubmed books) 2000.

Jeon Y, Sarma K, Lee JT: New and Xisting regulatory mechanisms of X chromosome inactivation. Curr Opin Genet Dev. 2012;22(2):62-71.

Lodish H, Berk A, Zipursky L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J: Capítulo 13: Ciclo celular. *Molecular Cell Biology*, 4a ed., EUA: W. H. Freeman (disponible en pubmed books) 2000.

Shultz RM: The molecular fundation s of the maternal to zygotic transition in the preimplantation embryo. Human Reproductive Update 2002;8(4):323-331.

Capítulo tres. Estructura y función del material genético.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P: Capítulo 5: Replicación del ADN, reparación y recombinación, capítulo 6: Cómo leen las células el genoma: de ADN a proteínas, 8: Manipulación de proteínas, ADN y ARN. *Molecular Biology of the Cell*, 4a ed., EUA: Garland Science (disponible en pubmed books), 2002.

de Boer J Hoeijmakers JH: Nucleotide excision repair and human syndromes. Carcinogenesis 2000; 21(3):453-460.

Germann MW, Johnson CN, Spring AM: Recognition of damaged DNA: structure and dynamic markers. Med Res Rev. 2012 May;32(3):659-683.

Ghezzi D, Zeviani M: Assembly factors of human mitochondrial respiratory chain complexes: physiology and pathophysiology. Adv Exp Med Biol. 2012;748:65-106.

Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM: Capítulo 4: Herencia de genes. Capítulo 12: Tecnología de ADN recombinante, capítulo 13: Aplicación de la tecnología de ADN recombinante y capítulo 16: Mecanismos de mutación de genes. *An Introduction to Genetic Analysis,* 7a ed., EUA: W. H. Freeman (disponible en pubmed books) 2000.

Gopalakrishnan S, Van Emburgh BO, Robertson KD: DNA methylation in development and human disease. Mutat Res. 2008;647(1-2):30-38.

Jenuwein T, Allis CD: Translating the Histone Code. Science 2001;293(5532):1074-1080.

Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? Genes Cancer 2011; 2(6):607-617.

Nouspikel T. Nucleotide excision repair and neurological diseases. DNA Repair (Amst) 2008; 7(7):1155-1167.

Peña-Diaz J, Jiricny J: Mammalian mismatch repair: error-free or error-prone? Trends Biochem Sci. 2012;37(5):206-214. Epub 2012 Apr 3.

Sung JS, Demple B: Roles of base excision repair subpathways in correcting oxidized abasic sites in DNA. FEBS J. 2006;273(8):1620-1629.

Sitios electrónicos: A Science Primer, ubicado dentro de la página del National Center for Biotechnology Information (NCBI), contiene información actualizada sobre: mapeo genómic, SNPs, ESTs, microarreglos, genética molecular y otros. Dirección: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/

Capítulo cuatro. Herencia mendeliana o monogénica.

OMIM On line Mendelian Inheritance in Man. Base de datos en línea, gratuita, sobre genes humanos y fenotipos genéticos.

Jones KL: Smith´s recognizable patterns of human congenital malformation, Elsevier Saunders 2006.

Bamshad MJ, Shendure JA, Valle D, Hamosh A, Lupski JR, Gibbs RA, Boerwinkle E, Lifton RP, Gerstein M,Gunel M, Mane S, Nickerson DA: The Centeres for Mendelian Genomics: A new large-scale initiative to identify genes Mendelian conditions. Am J Med Genet A. 2012 Jul; 158A(7): 1523-1525. doi: 10.1002/ajmg.a.35470.Epub 2012 May 24.

Capítulo cinco. Herencia multifactorial o pologénica.

Emery AE: *Methodology in medical genetics*. 2a ed. Gran Bretaña: Churchill-Livingstone, 1986.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo seis. Gemelos.

Emery AE: *Methodology in medical genetics*. 2a ed. Gran Bretaña: Churchill-Livingstone.

Capítulo siete. Los cromosomas.

De S: Somatic mosaicism in healthy human tissues. Trend Genet. 2011;27(6):217-223. Epub 2011 Apr 14.

Hassold T, Hunt P: Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. Curr Opin Pediatr. 2009 Dec;21(6):703-708.

Moore Ch M, Best RG: Chromosome Mechanics. Published online:December 2007.DOI:10.1002 /9780470015902.a.0001441.pub

Capítulo ocho. Diferención sexual.

Salamanca F, Kofman S, Cuevas S, Armendares S, Carnevale A, Porras G, Lisker R: Trastornos de la diferenciación sexual en el humano. Gac. Med. Mex 1992; 28:57-79.

Kofman S, Queipo G: Diferenciación sexual normal y patología. En: Flores O, Rendón E, Sosa A, Vázquez E, Velázquez I (eds.) *Mensaje Bioquímico*, Vol XXIX. Depto Bioquímica, Fac. Medicina, UNAM México D.F. 2005:109-118.

Capítulo nueve. Genética y cáncer.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Capítulo 23: Cáncer. Molecular Biology of the Cell 4a edición, Estados Unidos: Garland Science (disponible en pubmed books), 2002

Cooper GM. Capítulo 15: Cáncer. A Molecular Approach, 2a edición, Estados Unidos: Sinauer Associates, Sunderland (disponible en pubmed books), 2000.

Hanahan D, Weinberg RA Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5):646-674.

Lodish H, Berk A, Zipursky L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Capítulo 24: Cáncer. Molecular Cell Biology, 4a edición, Estados Unidos: W. H. Freeman (disponible en pubmed books) 2000.

Forbes SA, Tang G, Bindal N, Bamford S *et al.*: Andrew Futreal. COSMIC (the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer): a resource to investigate acquired mutations in human cancer. Nuc Acid Res 2010; 38(Database issue): D652–D657.

Weinberg RA: *The Biology of Cancer*, Estados Unidos: Garland Science, 2007.

Sitios electrónicos: Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, ubicado dentro de la página del Wellcome Trust Sanger Institute. Dirección: http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/

Capítulo diez. Prevención y tratamiento de las enfermedades hereditarias.

Harper PS: *Practical Genetic Counselling*. Gran Bretaña: Hodder Arnold, 2010.

Bennett, French KS, Resta RG, Doyle DL: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic. Counselors. J Genet Couns. 2008;17(5)424-433.

Liao GJ Chiu RW, Lo YM: Prenatal assessment of fetal chromosomal and genetic disorders through maternal plasma DNA analysis. Pathology. 2012;44(2):69-72.

Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. Am J Human Genet. 2012;90(4):579-590.

Hall J: Epigenetics is here to stay. J Peds 2005;47:427-428.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Capítulo once. Genética y sociedad.

Mayr E: *The growth of biological thought*. Estados Unidos: Belknap-Harvard University Press, 1982.
Lisker R: De la hipótesis de la evolución de las especies a la genómica, pasando por la genética. Rev Invest Clin 2003;55:110-118.
Lisker R: Medicina genómica. Mitos y realidades. Rev Invest Clin 2004; 56: 554-560.
Gluckman P, Beedle A, Hanson M: *Principles of evolutionary medicine*. Gran Bretaña: Oxford University Press, 2009.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Índice

NOTA: Los números de página en **negritas** indican cuadros y en *cursivas* corresponden a figuras

A

Aborto
  de causa cromosómica, 177
  electivo, 229, 231
  espontaneo reconocible, 177
Ácido
    acetilsalicílico, 127
    desoxirribonucleico (DNA), 45
    fólico, 143, 234
    nucleicos fetales libres en sangre materna, 220
    ribonucleicos mensajeros, 12
Acondroplasia, 100
Actividad genética, 235
  regulación de, 72
ADA (enzima desaminasa de adenosina), 237
Adaptabilidad reproductiva, 246
Adenina (A), 53, 221
Aflatoxinas, 193
Agente evolutivo, 244
Agresividad, 254
Alcaptonuria, 6
Alelos, 12
Alofagia, 113
Alteración(es)
  en estructura, deleciones y duplicaciones, 172
  en material genético, 191
  numéricas, 164
  que afectan secciones grandes del ADN, *191*
Aminoácidos, 65, 243
Amniocentesis, 223
  imagen ultrasonografica durante, *224*
Amplificación génica, 194
Análisis
  con microarreglos, 84
  directo del gen, 221
  indirecto del gen, 222
Anemia
  de células falciformes, 7, 221
  de Fanconi, 156
  falciforme, 73
Anencefalia, 218
Aneuploidía, 151, 152
Angiogénesis tumoral, 201
Anomalías cromosómicas, 79
Anormalidad(es)
  cromosómicas,
    en recién nacidos, **163**
    mecanismos de, 151
  de la estructura, 155
  del número, 151
Antígeno Duffy, 42
Aparato
  de Golgi, 11
  mitótico, 19
Apoptosis, 16
Árbol
  filogenético, 243
  genealógico, 97, 211
    símbolos para la elaboración del, *97*
Asesoramiento genético, 211
Ataxia telangiectasia, 156
Azar, 244
Azoospermia, 169

B

Bases nitrogenadas, 49
Benzopireno, 201
BER *(Base Excision Repair)*, 198
Bevacizumab, 202
Biología, 131
  molecular, 4, 8, 46
    aportaciones de la, 110
    aspectos antropológicos, 115
    técnicas de, 81
Biometría, 5

Biopsia
de tejidos fetales, 227
de vellosidades,
coriales por via transcervical, *226*
coriales transabdominal, *226*
coriónicas, 225
hepática, 227
Blastómeros, 36

C

Caenorhabditis elegans, 37, 80
Cálculo de Weinberg, 134
Cáncer, 189
alteraciones en el material genético y, 191
características del, 189
cervicouterino, 194
del cérvix, 190
del pulmón, 193
etapas que conducen al, *200*
fenotipo celular heredable, 190
hepático, 201
herencia autosómica dominante y, 208
iniciación, 200
pediátrico, 190
progresión, 201
promoción, 200
Características sexuales secundarias, 185
Carcinogénesis, 193
biológica, 193
en humanos, 193
por agentes,
físicos, 193
químicos, 193
viral, 194
Cardiopatía congénita, 127
Cariotipo
47,XXX, 169
47,XXY, 169
47,XYY, 167
aspectos técnicos, 142
en el ser humano, 142
normal en el ser humano, 13, 146
Célula(s)
amnióticas cultivadas, 225
cancerosas, 189
características propias, *190*
circundantes, 31
de Leydig, 182, 183
de Sertoli, 31, 183
del trofoblasto, 36
fetales en sangre materna, 219
germinales, 151
primordiales, 32, 182
haploides, 32
HeLa, 190
hijas idénticas, 18
humana, representación esquemática de, *12*
intertubulares, 182
madre, 29
embrionarias, 9
neurológicas, 239
nodrizas, 31
pre-cancerosas, 209
somáticas, 15, 79, 151, 189, 237
del cuerpo humano, 18
troncales, 29, *30*, 31
embrionarias, 239
mutadas, *192*
pluripotenciales inducidas, 239
transformadas, 191
tumorales, 191
Centimorgans, 78
Centrómero, 18, 141, 147
Centrosoma, replicación del, 22
Chromosome painting, 144
Ciclinas, 15, 16
Ciclo celular, 14
anafase, 20
cuatro diferentes variantes del, *14*
embrionario, 36
fase G_1, 15
fase G_2, 16
fase M, 17
fase S, 16
interfase, 17
metafase, 20
mitosis del, 17
principales reguladores del, **15**
profase, 18
somático, 36
estándar, 14
telofase, 21
Cigosidad, 132
diagnóstico de, 132
Cigoto, 35, 238
Cinetocoro, 18
Citocinas, 53
metiladas, *54*
Citocinesis, 18, 21
Citomegalovirus, **128**
Citotrofoblasto, 225
Clonación, 237
terapéutica, 238, 239
Cloroquina, **128**
Código genético, *64*, 243
Codones, 243
Coeficiente intelectual (CI), 123
Coenzimas suplementarias, 233
administración de, 233
Cohesinas, 20
Complejo multiproteico, 25
Composición genética de la población mexicana, 251
Conducto(s)
de Müller, 183
de Wolff, 183
Congénito, 110
Consejo genético, 211
Constitución cromosómica, 180
Cordocentesis, 227
Coriones, 132
Corpúsculo de Barr, 58, 60
Cortisona, 185
Cosegregación, 78
CPD (dímeros de ciclobutanopiridina), 199
Cromátide, 21
Cromatina, 195
componentes estructurales, 45
Cromosoma(s), 6, 45, 141
12, 182
17, 182
acrocéntricos, 25
desbalanceados, 143
dicentrico, 157
fragmento céntrico, 162
homomórficos, 13
mapeo de, 7
metafásicos, *142*
sexuales, 12, 179
X, 13, 105, 182
inactivación del, 58
inactivo, 60
lyonización del, 58
Y, 13, 105, 180

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cromosomopatía, 163, 225
Cuatrillizos, 132
Cumarina, **128**

D

Daltonismo, 107
Darwinismo social, 247
DDS (desórdenes de desarrollo sexual), 185
Deformaciones congénitas, 127
Deleción
  con formación de un cromosoma anular, 159
  sin formación de un cromosoma anular, 159
Dermatoglifos, 122
Desarrollo sexual normal, *184*
Desórdenes de desarrollo
  46,XX, 185
  46,XY, 188
  acción de andrógenos, **186**
  ovárico, **186**
  por cromosomopatía gonosómica, 188
  sexual, 185
    46, XX, **186**
    46,XY, **186**
    por gonosomopatía, **186**
  testicular, **186**
Desoxicorticosterona, 185
Diacinesis, 27
Diagnóstico premarital, 230
Diagnóstico prenatal, 8, 217
  confidencialidad, 229
  de β talasemia, *222*
  de hemoglobina S, *222*
  métodos,
    invasivos, 221
    no invasivos, 218
    para el, **218**
  problemas,
    éticos, 228
    legales, 228
Dicigotos, 131
Diferenciación
  de genitales,
    externos, 183
    internos, 183
    gonadal, 182
  sexual, 179
    normal, 180
Diploteno, 23, 27
Discondrosteosis de Leri-Weill, 39
Disomía uniparental, 152
Distrofia muscular de Duchenne, 230
División
  meiótica, 22, **28**
  mitótica, **28**
DNA, 7, 13, 45
  alfa satélite, 144
  alteraciones en el, 189
  amplificado, 41
  complementario, 39, 84
  componentes estructurales del, 47
  doble cadena del, 68
  donadores del, 260
  epigenética del, 56
  estado de metilación, 53
  estructura del, 56, 68
  expansión de tripletes de, 162
  fetal libre, 220
  genética del, 56
  genómico, 11, 41
  impronta génica, 57
  información en la región reguladora, 62
  la doble hélice, 47
  mecanismos de reparación del, 198
  metilación del, 53, 57
  mitocondrial, 88, 112
  nuclear, 112
  recombinante, 235
DNA-polimerasa, 199
Dominancia y recesividad, 110
Drosophila melanogaster, 37, 80, 126, 162
Duplicación, 160

E

Ectodermo, 30
Edad materna, 136
Embarazo gemelar, 136
  DC, 136
  factores,
    genéticos, 136
    que influyen en la frecuencia, 136
  MC, 136
Embriogénesis, 35, 36
Embrión, 36
  crecimiento del, 36
Endodermo, 30
Enfermedad(es)
  autosómicas,
    dominantes, 212
    recesivas, **105**, 213, 230
  de Alzheimer, 165, 239
  de Gaucher, 233
  de Huntington, 162, 230
  de MELAS, 113
  de Tay-Sachs, 231
  dominantes ligadas al cromosoma X, 213
  familiares, 3
  genéticas, 211
    por expansión de tripletes, **162**
  hereditarias, 3, 8
    administración del producto deficiente, 233
    detección al nacimiento de, 232
    manipulación del ambiente y, 233
    prevención y tratamiento, 211
    restricción del sustrato y, 233
  maternas, 127
  mendelianas simples, 212
  mitocondriales, 112
  monogenicas, 113
  multifactoriales, 214
  recesivas ligadas al cromosoma X, 213
Enzima
  citocromo C, 243
  de restricción, 81
  desaminasa de adenosina (ADA), 237
  fenilalanina-hidroxilasa, 233
Epigenética, 53
Escherichia coli, 80
Especie humana, causas de deterioro de, 255
Espermatogénesis, 31
Espermatogonias, 31
Espermatozoides, 29, 32
Esquizofrenia, **120**
Estado homocigoto, *13*

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estreptomicina, 245
Estudios
de asociación gen-enfermedad, 124
de ligamiento, 78
Eufenesia, 258
Eugenesia, 255
negativa, 256
positiva, 5, 257
Evolución, 241
medicina y, 246
orgánica, 241
Exones, 63
Experimentos de Mendel, 93
Expresión génica, 15, 35
Expresividad variable, 100

F

Factor(es)
de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), 202
de Jost, 183
de transcripción p53, 206
determinante testicular (SRY), 170
Fagocitosis, 113
Farmacogenética, 8
Fecundación, 34
Fenilalanina, 206, 233
hidroxilasa, 234
Fenilcetonuria, 232, 233, 234
Fertilidad, 236
estratificación socioeconómica de, 255
Fetoscopia, 227
Fibra
de 10 NM, 49
de 30 NM, 50
de 840 NM, 51
Fibrosis quistica, 111
FISH *(fluorescence in situ hybridization)*, 84, 144
Fitohemaglutinina, 142
Frecuencia génica, cálculo de, 41

G

Galactosa, 246
de Leloir, 42
Galactosemia, 42, 232
Gametogénesis, 18, 29, 94
Gametos maduros, 151
Gemelos, 122, 131
concordancia en, **139**
del mismo sexo, **138**
dicigotos, 123
frecuencia al nacimiento, 134
monocigotos, 123
Generación de extremos cohesivos, 26
Gen(es), 13
análisis,
directo del, 221
indirecto del, 222
BRCA1, 207
BRCA2, 207
c-myc, 194
estructura y función de, 61
Her2, 194
homeóticos, 37, 38
reguladores del desarrollo embrionario, 36
supresores de tumores, 204
Genética, 1, 189, 241
bioquímica, 6
conceptos básicos, 11
de células somáticas, 8
de poblaciones, 39
en la medicina del futuro, 9
humana, historia del desarrollo cronológico de, 1, **10**
médica, 8
moderna, 4, 7
molecular, 9
sociedad y, 241
Genetista, 211
Genoma
cigótico funcional, 35
humano, 5, 9, 74
mitocondrial, 89
nuclear, 89
Genotipo, aptitud de un, 248
Geocentrismo, 242
Glicina por valina, 204
Glucosa, 246
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica, 112, 251
Gónadas, 179, 182
Gonadotrofina coriónica, 219
Gonosomas, 12, 151, 179
Grados de parentesco, **122**
Grupos étnicos, **104**
enfermedades autosómicas recesivas y, **104**
Grupos sanguíneos, 250
A, 102
AB, 102
AB0, 102
ABO, 6
B, 102
factor Rh, 6
Guanina, 53

H

Haploide, 151
Helicobacter pylori, 201
Hemofilia, 236
Hemoglobina (Hb), 221
S, **252**
Heredabilidad, 121
Hereditario, 110
Herencia
ambiente y, 42
autosómica,
codominante, 100
dominante, 96, 208
recesiva, 102, 209
biológica, 1, 2
codominante, 102
de tipo vertical, 113
dominante ligada al cromosoma X, 107
ligada a cromosomas,
sexuales, 105
Y, 110
mendeliana,
monogénica, 93
simple, 93, 96
mitocondrial, 112
multifactorial, 117
efecto del medio ambiente, 121
métodos para su estudio, 121
poligénica, 117
recesiva, 6
ligada al cromosoma X, 106
Hermafroditismo verdadero, **186**
Heterocigosidad, fenómeno de pérdida de, 208
Heterocigoto(s), 12, 104, 213, 216
compuesto, 105

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

doble, 105
dominante, 96
recesivo, 96
Heterogeneidad genética, 3, 125
Heteromorfismos cromosómicos, 150
Heteroplasmia, 91, 113
Hibridación
con secuencias complementarias, 82
de células somáticas, 79
genómica comparativa (CGH), 175
in situ, 84
con fluorescencia (FISH), 175
8-hidroxidesoxiguanina, 53
Hiperfenilalaninemia, 234
Hiperplasia adrenal congénita, 185
Hipotiroidismo congénito, 232
Histonas, código de, 54
HLA *(human leucocyte antigens)*, 78
Homeobox, 37
Homeodominio, 37
Homocigoto(s), 12, 213, 257
anormal, 216
Homogamia, 123
Homoroplasmía, 91
Hormona
inhibidora de estructuras müllerianas, 183
virilizante, 185
HR *(Homologous Recombination Repair)*, 199
Huellas digitales, 122

I

Impronta genómica, 153
Incontinentia pigmenti, 109
Índice de correlación, 121
Información
en la región estructural, 62
genética, 46
Ingeniería genética, 235
Inteligencia, 254
Intrones, 65
Invasión de una sola hebra, 26
Inversión, 160
Isocromosoma, 161
de brazos cortos, 180
Isoleucina, 65

L

Labio y paladar hendidos, **120**
Lactosa, 246
Leptoteno, 22, 24
Leucemia
crónica neutrofílica, 196
linfoblástica, 39
aguda, 196
mieloide crónica, 196
Leucina, 205
Ley(es)
de Hardy-Weinberg, 40, 244
de la segregación de los alelos, 95
de Mendel,
primera, 93
segunda, 95
Ligamiento genético, 78
Linfoma de Burkitt, 197
Lipoproteínas de baja densidad (LDL), 101
Líquido amniótico, 223
Litio, **128**

M

Malaria, 42
Malformaciones congénitas
etiología, 126
frecuencia, 126
generalidades, 125
Mapa
de alta resolución, 80
del genoma mitocondrial, 89
físico, 79
genético, 78
Mapeo por hibridación de un polimorfismo, *82*
Marcadores genéticos, 250
distribución geográfica, **251**
Material genético
agresiones ambientales sobre, 256
estructura, función y análisis del, 45
manipulación del, 235
mutación del, 73
replicación del, 68
Matrimonios consanguíneos, 216
riesgos en, 216
Medicina
efecto disgenético de, 256
predictiva, 230
Meiosis, 6, 22, 141
MELAS *(Mitocondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like episodes)*, 113
Mesodermo, 30
Metionina, 65, 71
Mezcla genética, 244
micro-RNA, 46
Microcefalia, 127
Microdeleciones, 160
Microdensitometria, 150
Microquimerismo, 220
Micrornas, 66
control epigenético, 66
Microsatélites, 78
Miositis osificante progresiva, 100
Mitosis, 6, 18, 141
Mola hidatidiforme completa, *168*
Monocigotos, 131
Monosomía
45,X, 170
4p, 172
5p, 173
X, 106, 171
MR *(Mismatch Repair)*, 199
Mutación(es), 73
puntuales, *191*, 204
Ras, 204
selección natural y, 245

N

NER *(Nucleotide Excision Repair)*, 198
Neurofibromatosis, 208
NHEJ *(Non-Homologous End Joining)*, 199
Nucleosoma, 49
estructura del, *50*
Nueva genética, 8
Nulisomia, 106

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

O

Oligospermia, 169
Oncogenes, 202
Organismos transgénicos, 39
Órgano sexual masculino, 4
Otosclerosis, 213
Ovarios, 132, 179
Ovocitos, 29
Ovogénesis, 33
Ovogonias, 31, 33
Ovulación, 132

P

Paludismo, 42
Pangénesis, 2
Panmixia, 244
Paquiteno, 23, 25
Partenogénesis, 34
Pedigrí, típico de herencia autosómica, 99
  dominante, *99*
  recesiva, *103*
Penetrancia incompleta, 213
Penicilina, 245
Piridoxina, 234
Plasmodium
  falciparum, 42
  knowlesi, 42
  malariae, 42
  ovale, 42
  vivax, 42, 43
Polidactilia, 3
Polimorfismo de un solo nucleótido, 76
Poliploidía, 151, 154
Poliposis familiar múltiple, 208
Preguntas evolutivas, 247
  causas fundamentales, 247
  causas proximales, 247
Proteína(s)
  ciclinas, 15
  síntesis de, 70
  traducción de, 70
Proto-oncogenes, 203
Pruebas genéticas
  educación a los proveedores, 260
  laboratorios y, 260
  por internet, 259
  transparencia, 260
  vigilancia de la calidad, 260
Pterygium colli, 170
Pubertad, 170

Q

Quintillizos, 132
Quistes aracnoideos, 125

R

Radiología, 219
Rasgos autosómicos codominantes, **100**
Raza, 248
Reacción de PCR, 86
Rearreglos cromosómicos, *191*, 195
  fuera de secuencias codificadora, 196
  que afectan la secuencia codificante, 195
Reflejo de Moro, 165
Región seudoautosómica, 180
Regla de Hellin, 135
Reloj molecular, 243
Resonancia magnética nuclear, 219
Retículo endoplásmico, 11
Retinoblastoma, 205, 209
Retraso mental, 127, 175
Retrovirus, 47
Ribosoma, 70, 71
RMN (resonancia magnética nuclear), 219
RNA, 12, 47
  de transferencia, 46, 70
  fetal libre, 221
  funcional, 46
  heterogéneo nuclear (RNA-hr), 69
  mensajero, 39, 69, 84
  pequeños, 221
  ribosomal, 46, 143
RNAm (ácidos ribonucleicos mensajeros), 12
  procesamiento del, 69
  transcripción del, 69
Rubeola, **128**
Ruptura de doble cadena, 26

S

Salud fetal, 217
Sarcoma aviar de *Rous*, 194
Securina, 20
Segregación
  independiente, 78
  mitotica, 114
Separasa, 20
Seudohermafroditismo femenino, *187*
Sexo
  criterios de, 179
  genérico, 179
  orgánico, 179
  psicosocial, 179
  somático, 185
Sinaptolema, 24, 25
Síndrome(s)
  4p-, 173
  autosómico dominante de Axenfeld-Rieger, 39
  cromosómicos, 214
  de Angelman, 154
  de Apert, 100
  de Beckwith-Wiedemann, 57
  de Bloom, 143, 156
  de cáncer familiar, 209
  de Cri du Chat, 148, 172
  de Down, 6, 73, 80, 152, 164, 212
    edad materna y prevalencia, **215**
  de Edwards, 166
  de genes contiguos, 174
  de Klinefelter, 137, 152, 169
  de Marfan, 100
  de Martin-Bell, 175
  de monosomia parcial del cromosoma 4, 173
  de Patau, 166
  de Prader-Willi, 57, 154
  de Rett, 109
  de Swyer, **186**, 188
  de Turner, 39, 60, 106, 152, 170, 188
  de Wolf-Hirshhorn, 172
  del X frágil, 162, 175
  genéticos y cáncer, 210
  por microdeleción, 174
Sistema hematopoyético, 66
Sociobiología, 252
Sorafenib, 202

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Southern blots, 82
Sustrato genético, 8

T

Talidomida, **128**
Tamiz prenatal, 218, 225
Tautomerismo, 69
Técnica
  citogenetica molecular, 145
  de biología molecular, 81
  FISH, 144
Telomero, 147
Terapia génica, 236
Teratógenos reconocidos para el hombre, **128**
Testículos, 179
Testosterona en dihidrotestosterona, 188
Tetrahidrobiopterina, 234
Tetraploidia, 151
Timidina, 143
Timina (T), 53, 221
Toxoplasmosis, **128**
Transferrina, 250
Translucencia nucal, 219
Traslocación, 156
  por fusión céntrica, 157
  por inserción, 157
  recíproca, 156
    balanceada, *157*
  robertsoniana, 157
Trastorno(s)
  autosómicos recesivos, 232
  congénitos, 3
Trillizos, 132
Triploidías, 166
Triptófano, 65
Trisomía
  13, 166
  18, 166
  21, 6, 80, 164
Trompas de Falopio, 33, 185
Tubulinas, 22
Tumor de Wilms, 182, 208
Tumorigénesis de Wilms, 58

U

Ubiquitina, 20, 35, 55
Ubiquitinización, 15
Ultrasonido, 219
Umbral, 118
Unión de Holliday, 26
Útero, 185
UTR3', 66
UTRs 3', 63
UTRs 5', 63

V

Valor biológico, 255
Valproato sódico, **128**
Varón con cariotipo 46,XX, 170
Vellosidades coriónicas, 225
Virilización, 185
Virus del papiloma humano, 194

X

Xeroderma pigmentosum, 156

Z

Zigoteno, 23, 24

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.